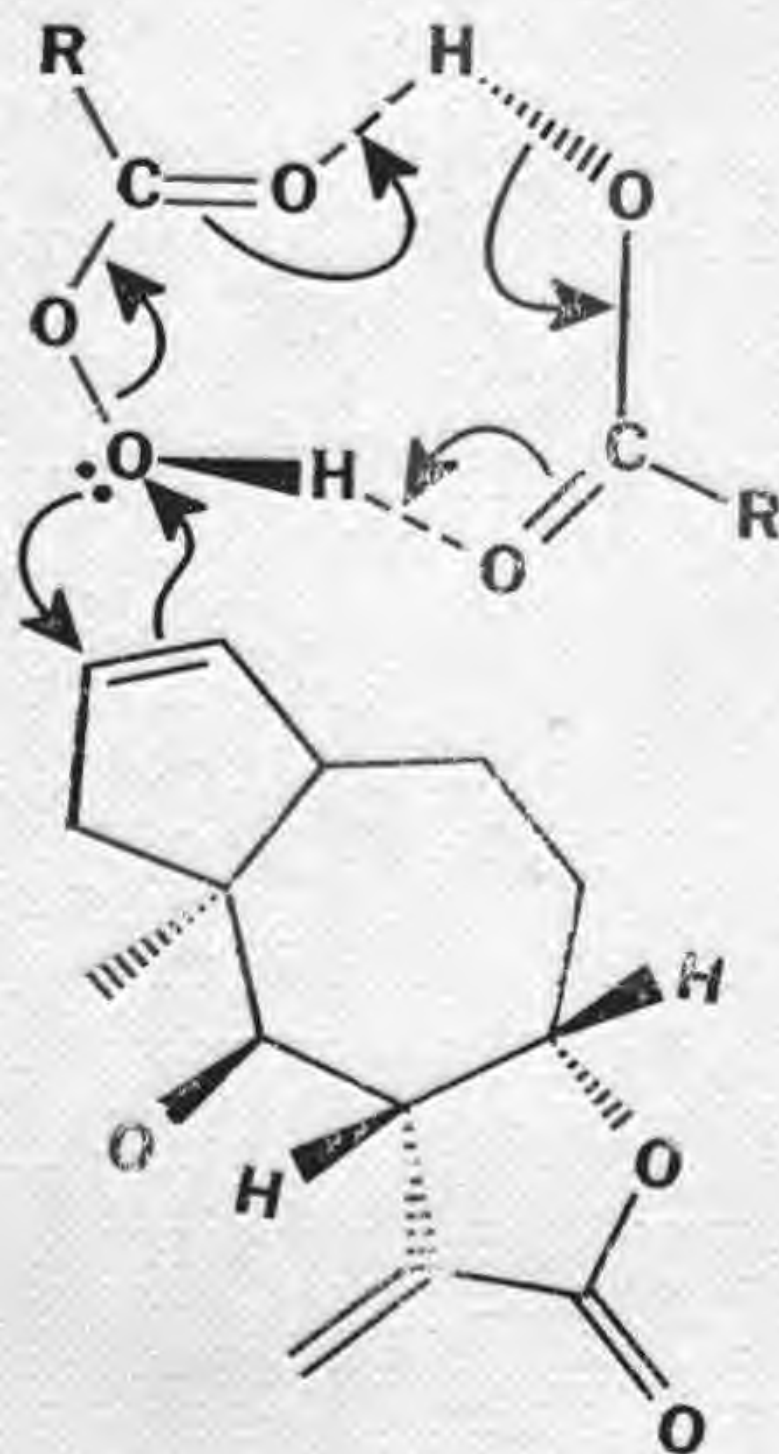


В.Г. Дрюк, В.Г. Карцев, М.А. Войцеховская

ОКСИРАНЫ – СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

МЕХАНИЗМ, АССОЦИАТИВНЫЕ И СТЕРИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ
ПЕРОКСИДНОГО ЭПОКСИДИРОВАНИЯ АЛКЕНОВ



Дрюк В.Г., Карцев В.Г., Войцеховская М.А.

ОКСИРАНЫ – СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ.
МЕХАНИЗМ, АССОЦИАТИВНЫЕ И СТЕРИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ
ПЕРОКСИДНОГО ЭПОКСИДИРОВАНИЯ АЛКЕНОВ

Dryuk V.G., Kartsev V.G., Voitsekhovskaya M.A.

OXIRANES – SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY.
MECHANISM, ASSOCIATIVE AND STERIC EFFECTS
OF ALKENE PEROXIDE EPOXIDATION





ДРЮК ВАЛЕРИЙ ГРИГОРЬЕВИЧ – кандидат наук, доцент кафедры общей и органической химии Крымского государственного университета, доктор химических наук, профессор.

Область научных интересов: каталитическое окисление органических веществ, механизмы органических реакций, теория пероксидного эпексидирования алкенов, химия эпоксидных соединений – синтез, реакционная способность и биологическая активность.

Автор (соавтор) более 150 научных работ, в том числе учебника по органической химии для вузов, четырех учебных пособий, монографий, ряда фундаментальных обзоров, более 40 авторских свидетельств на изобретения.

КАРЦЕВ ВИКТОР ГЕОРГИЕВИЧ – вице-президент АО «ИНТЕРБИОСКРИН» (с 1994 г.), доктор химических наук, лауреат премии Ленинского комсомола, до 1994 г. – зав. лабораторией химии биологически активных веществ Института химической физики РАН.

Область научных интересов – химия и механизмы действия биологически активных соединений, реакции автокатализа сложных гетероциклических систем, направленный синтез аналогов и миметиков природных соединений.

Автор концепции воздействия гетерофункциональных ксенобиецидов на металло-ангазную гомеостаз живых систем, принципа «порядковой модификации» биологически активных соединений, принципа инхибиционного катализа и биологического действия ассоциирующих ингибиторов и др.

Автор (соавтор) более 250 научных работ и изобретений, в том числе 2-х монографий, обзоров, более 20 пленарных докладов на международных симпозиумах, конференциях, съездах.

Тел./факс: (095) 9132319. E-mail: screen@nsp.chg.ru



ВОЙЦЕХОВСКАЯ (ДРЮК) МАРГАРИТА АНАТОЛЬЕВНА – аспирантка Симферопольского государственного университета. По базовому образованию – химик. Область научных интересов – теория каталитического окисления органических соединений, химия эпоксидных соединений (синтез, реакционная способность), философия естествознания, философская антропология. Автор (соавтор) 10 печатных работ.



В.Г. Дрюк, В.Г. Карцев, М.А. Войцеховская

ОКСИРАНЫ – СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

МЕХАНИЗМ, АССОЦИАТИВНЫЕ И СТЕРИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ
ПЕРОКСИДНОГО ЭПОКСИДИРОВАНИЯ АЛКЕНОВ

МОСКВА
1999

Дрюк В.Г., Карцев В.Г., Войцеховская М.А.

Оксираны – синтез и биологическая активность. Механизм, ассоциативные и стерические эффекты пероксидного эпоксицирования алкенов.

Москва, "Богородский печатник", 1999 г., 528 с.

В монографии проведен критический сравнительный анализ данных о механизме, стереохимических и стереоэлектронных закономерностях эпоксицирования алкенов пероксидными реагентами, некоторыми их гетероаналогами и оксометалло-комплексами с учетом всего разнообразия ассоциативных явлений и сопутствующих превращений реагентов. Предложен ряд новых механизмов реакций и концептуальных подходов к их описанию. Выявлены некоторые общие алгоритмы и интермедиаты глубокого окисления алкенов различными окислителями.

Развита концепция индуцирования и ингибирования алкенами разложения эпоксицирующих агентов. Показан всеобщий характер закономерности образования в процессах окислительной деструкции последних молекулярного кислорода в синглетном состоянии.

Проведен конформационный анализ переходных состояний, определены стереохимические и стереоорбитальные условия замыкания эпоксидного цикла в ряду ионных, радикальных и молекулярных реакций. Сформулированы представления о конформационной устойчивости переходных состояний, как интегральном факторе стереоконтроля, определяемом пространственной совместимостью (комплементарностью) реагентов, торсионным напряжением, влиянием соседних функциональных групп, гиперконъюгационными и другими эффектами.

С помощью спин-орбитального анализа определены оптимальные пути и возможные продукты распада полнпероксидных цепей на основе алкенов.

Предложена новая теоретическая концепция поликислородного нерадикального механизма окисления алкенов и других электронобогатых субстратов триплетным кислородом.

Отдельная глава посвящена краткому анализу биологической активности оксиранов синтетического и природного происхождения. В Приложениях 1 и 2 представлена база данных по 1972 эпоксидсодержащим природным соединениям, фармакологическим препаратам и пестицидам.

Книга представит интерес для специалистов в области жидкофазного окисления углеводородов, химии природных соединений и биологически активных веществ.

Таблиц – 4; рисунков – 15; библиография – 1264 ссылки.

OXIRANES - SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY. MECHANISM, ASSOCIATIVE AND STERIC EFFECTS OF ALKENE PEROXIDE EPOXIDATION

Dryuk V.G., Kartsev V.G., Voitsekhovskaya M.A.

Monograph. Moscow 1999

The book provides a critical comparative analysis of the existing data relating to the mechanism, stereochemical and stereoelectron laws of olefin epoxidation with peroxide reagents, some of their heteroanalogues and oxometalcomplexes with taking into consideration the whole gamut of associated phenomena and concomitant transformations of the reactants. A number of new reaction mechanisms have been proposed and described from the standpoint of new conceptual approaches. Certain common algorithms and intermediates in deep alkene oxidation by various oxidants have been revealed.

The book elaborates on the concept of the role of alkenes in the induction and inhibition of the decomposition of epoxidizing agents. The general laws controlling the formation of molecular oxygen in singlet state in oxidizing processes have been established.

Conformation analysis of transition states has been performed, and stereochemical and stereoelectron conditions of epoxy ring closure in a number of ionic, radical and molecular reactions were determined. It is shown that conformation stability of transition states is determined by the integral stereocontrol factor involving spatial compatibility (complementarity) of the reactants, torsion stress, the influence of the neighboring functional groups, hyperconjugation and other effects. Spin-orbital analysis was employed to determine the optimal pathways and likely products of decomposition of polyperoxide alkene chains.

A new concept is proposed whereby the oxidation mechanism of alkenes and other electron-enriched substrates involves poly-oxygen nonradical oxidation by triplet oxygen.

A separate chapter presents a brief analysis of biological activity of oxiranes of synthetic and natural origin. Supplements 1 and 2 describe a database for 1972 epoxide-bearing natural compounds, pharmaceuticals and pesticides.

The book will be of interest to students and specialists in hydrocarbon liquid oxidation, chemistry of natural compounds and biologically active substances.

4 Tables, 15 figures, 1264 references

ОГЛАВЛЕНИЕ

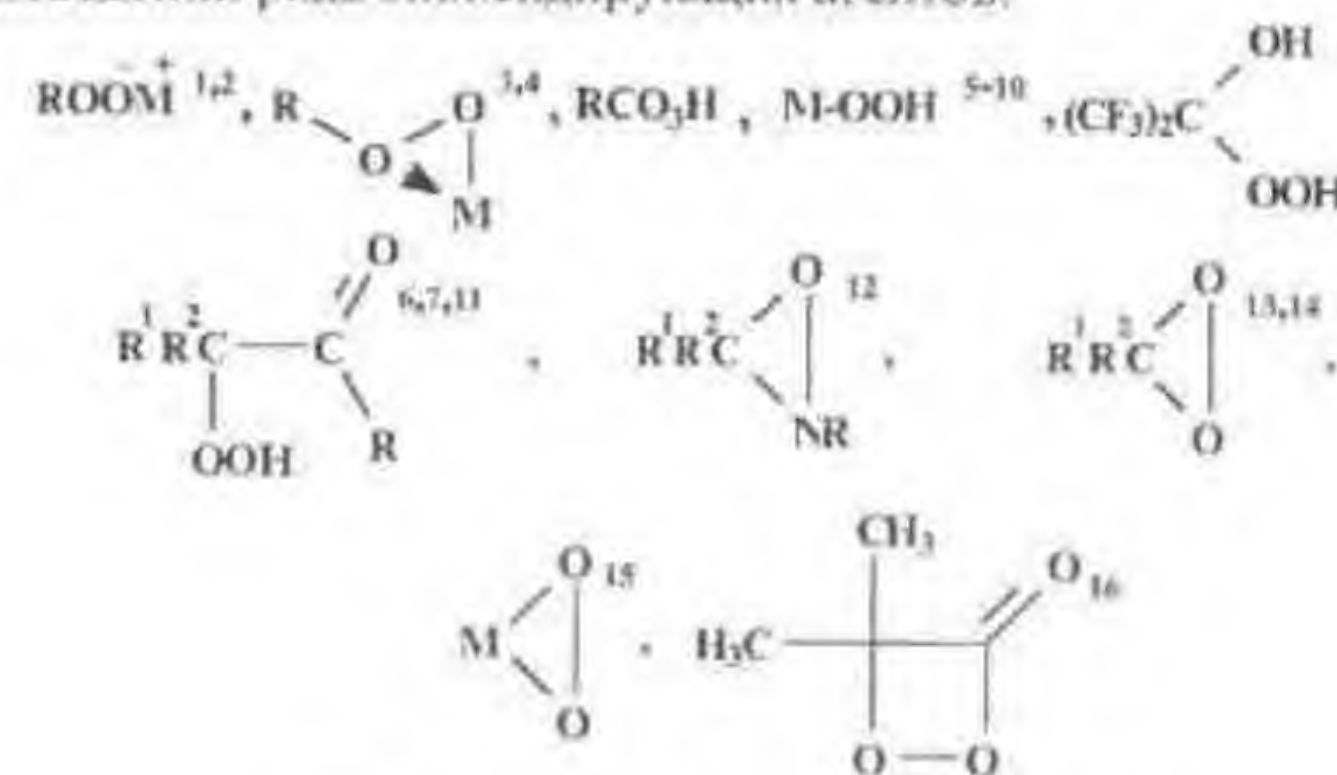
1. Введение	9
2. Некоторые общие признаки гидропероксидного эпексидирования	12
3. Пероксид водорода, галогенватистые кислоты и их соли	14
4. Алкилгидропероксиды	20
4.1. Алкилпероксианионы	20
4.2. Перэфиры неорганических кислот	24
4.3. Алкилпероксидные радикалы	34
5. Гидропероксиды, активированные акцепторными заместителями	48
6. Органические пероксикислоты и их гетероаналоги. Неорганические пероксикислоты	52
6.1. Строение пероксикарбоновых кислот и их ассоциатов. Общая характеристика пероксикислот	52
6.2. Ассоциативные и сольватационные явления в реакции Прилежаева	65
6.2.1. Спонтанное разложение пероксикислот в растворах	65
6.2.2. Ингибирование олефинами спонтанного разложения пероксикислот. Индуцированное разложение RCO_3H	69
6.2.3. Ассоциация пероксикислоты с олефином. Автоускорение и автоторможение реакции эпексидирования. Эффект разбавления	75
6.2.4. Параллельные превращения комплекса "олефин- RCO_3H "	78
6.3. Стереохимические аспекты эпексидирования олефинов пероксикислотами в сравнении с другими пероксидами	80
6.3.1. Стерические препятствия копланарной ориентации реагентов. Эффект альтернатики. Эффект сольватации удаленных функциональных групп. Превалирование стерического фактора над электронным. Стерические эффекты сольватации	82
6.3.2. Особенности пероксикислотного эпексидирования циклоалкенов и метиленикклоалканов	90
6.3.3. Механизм стереонаправляющего влияния функциональных групп	105

6.4. Связь механизма эпексидирования со структурой ассоциатов пероксикислоты. Межмолекулярный перенос протона на стадии передачи активного кислорода	120
7. Комплементарность реагентов как фактор стереонаправленного эпексидирования	128
8. Эпексидирование алкенов, катализируемое комплексами металлопорфиринов и их аналогов	143
8.1. Иодозилбензолы	145
8.2. Пероксикислоты	153
8.3. Гипохлорит натрия	159
8.4. Алкилгидропероксиды и пероксид водорода	166
9. Прямое эпексидирование олефиновой связи триплетным кислородом. Поликислородные радикальный и молекулярный механизмы	176
9.1. Полиоксидные интермедиаты в реакциях окисления	177
9.2. Радикальный механизм прямого эпексидирования алкенов молекулярным кислородом	184
9.3. Гипотетический молекулярный поликислородный механизм окисления алкенов и других субстратов. Некоторые алгоритмы глубокого окисления алкенов.	188
9.3.1. Общая характеристика. Циклический тетраоксидный интермедиат. Окисление кетонов	188
9.3.2. Окисление оксиранов.	199
9.3.3. Окисление ацетиленов и α -дикетонов	206
9.3.4. Окисление аминов	208
10. Биологическая активность оксиранов	212
11. Литература к главам 1-10	244
12. Приложение	261
13. Литература к приложениям 1-2	510

1. ВВЕДЕНИЕ

Окисление – суть многих химических и биохимических процессов вокруг и внутри нас. Едва ли не большая часть этих процессов обусловлена действием связанного кислорода. Типичным примером, способным раскрыть некоторые общие закономерности таких превращений, являются реакции, связанные с введением в молекулу эпексидного цикла. Их изучение – это, с одной стороны, путь к моделированию природных объектов и процессов, в том числе окисления аминов, фосфинов, сульфидов, фенолов, а с другой – расширение ассортимента и сферы практического применения эпексидных мономеров и олигомеров.

Настоящая монография посвящена теоретическим обобщениям по ряду методов эпексидирования олефинов реагентами со связанным активным кислородом и прямым некатализированным действием кислорода ($^3\text{O}_2$) на олефиновую связь. В критическом плане обсуждены данные о закономерностях реакций, составляющих их основу, выявлены общие черты и различия в поведении ряда эпексидирующих агентов:



(M – щелочной или переходный металл)

Особое внимание уделено при этом стереохимическим закономерностям, механизму направляющего влияния на эпексидирующий агент функциональных групп и геометрии молекул реагентов.

Критическое рассмотрение литературных данных позволило предложить в ряде случаев альтернативные варианты и гипотезы о вероятных механизмах многоплановых химических превращений, сопутствующих целевой реакции.

Основное же внимание уделено гидроперекисидному, в частности, пероксикислотному эпоксицированию. Нам представлялось интересным в противовес (или в дополнение!) традиционному направлению, основанному на моделировании идеальных систем "олефин-окислитель"^{9,17-20}, обсудить закономерности этих процессов с учетом того, что они протекают в реальных растворах, включающих реагенты и промежуточные комплексы в сложную неравновесную систему донорно-акцепторных связей. Как показано в работах последних 10-15 лет^{3-7,10}, именно коллективные свойства среды определяют скорость, направление, а в ряде случаев и стереохимический результат реакции эпоксицирования. Эти обобщения, по нашему мнению, имеют общетеоретическое значение для понимания жидкофазных, в частности, природных процессов окисления и не получили пока должного признания у химиков.

Установлен ряд новых кинетических эффектов, сопряженных с превращениями гидропероксидов: эффект разбавления, индуцированный олефином распад пероксикислот, ингибирование спонтанного разложения окислителей, органический вариант солевого эффекта и др. Значительно расширены представления о стереохимических закономерностях реакций в ряду алифатических и алициклических олефинов. В частности, установлены зависимость скорости реакции от конформации и длины углеродных цепей (эффект альтернации), эффекты сольватации функциональных групп, удаленных от реакционного центра, вероятные механизмы направляющего влияния заместителя и геометрии субстрата в целом на атаку эпоксидирующего агента. Сформулирован принцип наименьших конформационных искажений в циклических системах¹⁹.

Действие классических доноров активного кислорода (RCO_2H , ROOH , H_2O_2 , NaOCl , PhIO , N-оксидов аминов и др.) на алкены коренным образом изменяется в присутствии металлопорфириновых комплексов и их гетерофункциональных аналогов на основе переходных металлов, способных продуцировать более сильные эпоксидирующие интермедиаты²¹⁻²⁴. Эта тема обсуждена в полемическом стиле в отдельной главе.

Рассмотрены также методы эпоксицирования, обусловленные прямым воздействием триплетного молекулярного кислорода на π -связь алкенов. Наряду с вариантами радикального окисления последних^{7,25} обсуждены полученные недавно уникальные данные²⁶ о нерадикальном окислении при

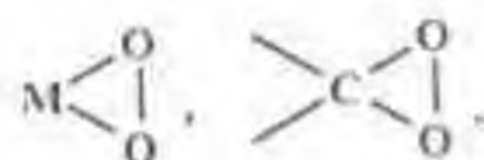
повышенном давлении O_2 в отсутствие каких-либо катализаторов или инициаторов. В поиске новых подходов и общих алгоритмов окислительных процессов предпринята попытка теоретического рассмотрения установленных при этом закономерностей и предложена новая концепция поликислородного ассоциативного механизма окисления олефинов (и других электронобогатых субстратов: алкинов, аминов, сульфидов) молекулярным кислородом, в высокой степени контролируемого стерическим фактором. Последнее обстоятельство обусловило необходимость тщательного анализа именно стереохимических особенностей передачи активного кислорода олефину эпоксидирующими интермедиатами радикального и молекулярного типа.

Систематическое рассмотрение процессов окисления олефинов кислородом воздуха, представляющих собой чрезвычайно широкую область исследования^{7,27,28}, выходит за рамки настоящего обзора.

Написание последней главы продиктовано отсутствием фундаментальных обобщений по биологической активности оксиранов, хотя этому вопросу посвящено большое множество публикаций. Сделанный нами краткий обзор касается лишь части работ, которые вместе с цитируемой в них литературой позволяют оценить основные тенденции развития исследований в этой области.

2. НЕКОТОРЫЕ ОБЩИЕ ПРИЗНАКИ ГИДРОПЕРОКСИДНОГО ЭПОКСИДИРОВАНИЯ

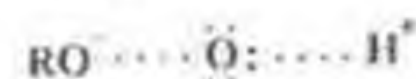
Наиболее значимыми и многочисленными являются эпоксилирующие агенты гидропероксидного типа общей формулы $R\text{-OOH}$ (где R – алкильный или ацильный остаток, в том числе и несущий различные функциональные группы: $>\text{C}=\text{O}$, $-\text{C}=\text{N}-$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{OR}$ и другие. Во многих случаях гидропероксид передаёт активный кислород субстрату не прямо, а через некий эпоксилирующий интермедиат:



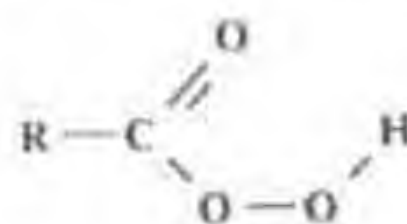
оксометаллопорфирины и т.д.^{6,15,23}

Основополагающим соединением исследуемого ряда является пероксид водорода, который генерируется, как и алкилгидропероксиды, в биохимических процессах за счёт ассимиляции молекулярного кислорода.

Общим признаком большого множества реакций окисления гидропероксидами в мягких условиях является гетеролитическая фрагментация окислителя на стадии передачи атомарного кислорода субстрату



и высокая степень проявления ассоциативных явлений. Последнее обстоятельство обусловлено тем, что как исходные гидропероксиды ($R\text{-OOH}$), так и продукты их преобразования ($R\text{-OH}$) обладают кислотными и основными свойствами, способными к образованию H -комплексов. Ассоциативная картина усложняется специфическим взаимодействием электрофильных и нуклеофильных центров. Так, в молекуле пероксикислоты



можно выделить по меньшей мере три электрофильных и два нуклеофильных центра. Свой вклад в систему ассоциативных связей вносят также субстрат и продукт его окисления (например, олефин и оксиран, амин и N -оксид амина).

Если учесть, что соотношение компонентов реакционной смеси по ходу реакции постоянно изменяется, то становится понятным, что реакции окисления осуществляются в неравновесной системе многочисленных конкурирующих процессов образования донорно-акцепторных связей, накладывающих отпечаток на кинетику и конечный результат реакции. Зачастую реакция контролируется диффузионным фактором, проявляются эффекты автоускорения или, наоборот, ингибирования основной реакции, скорость которой зависит от интенсивности донорно-акцепторных связей или pH среды.^{5,6,10,27,29}

Другая уникальная особенность гидропероксидных реагентов обусловлена их способностью к гомолитическим превращениям. Обычно они протекают в более жёстких условиях, чем гетеролитические реакции, однако области их проявления часто перекрываются, что приводит к их конкуренции, и в ряде случаев они кинетически не различимы.⁶

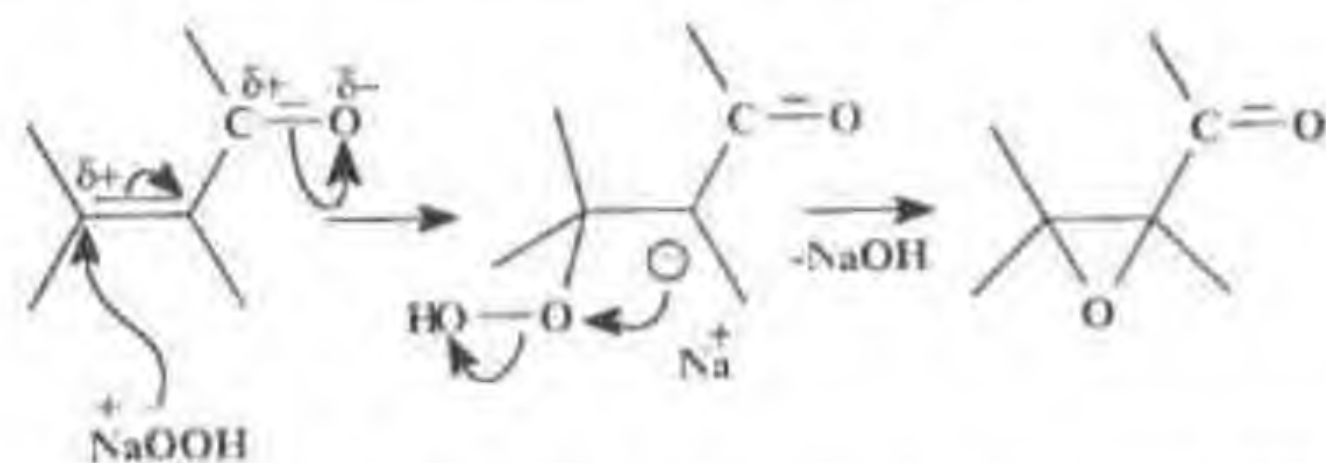
В связи с выше изложенным изучение эпоксилирующих систем требует комплексного подхода и учёта всех конкурирующих реакций в тесной связи с ассоциативными и сольватационными явлениями. Из побочных превращений наиболее важным является разложение гидропероксидов или, в общем случае, превращения, связанные с передачей окислителем активного кислорода не олефину, а себе подобной молекуле-восстановителю. В таком ключе наиболее полно изучены реакции пероксикислот и алкилгидропероксидов^{6,7}, но имеется, на наш взгляд, значительное количество экспериментальных данных для демонстрации универсальности установленных закономерностей. Рассмотрим наиболее характерные эпоксилирующие агенты.

3. ПЕРОКСИД ВОДОРОДА, ГАЛОГЕНВАТИСТЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ СОЛИ

Если галогенватистые кислоты (HOCl , HOBr) представить как продукты замещения в H_2O_2 гидроксильной группы на галоген по типу образования хлорангидридов карбоновых и неорганических кислот, то можно обнаружить некоторую общность в химическом поведении ряда реагентов: H_2O_2 , HOHal , Cl_2O . Монооксид хлора рассматривается как ангидрид HOCl

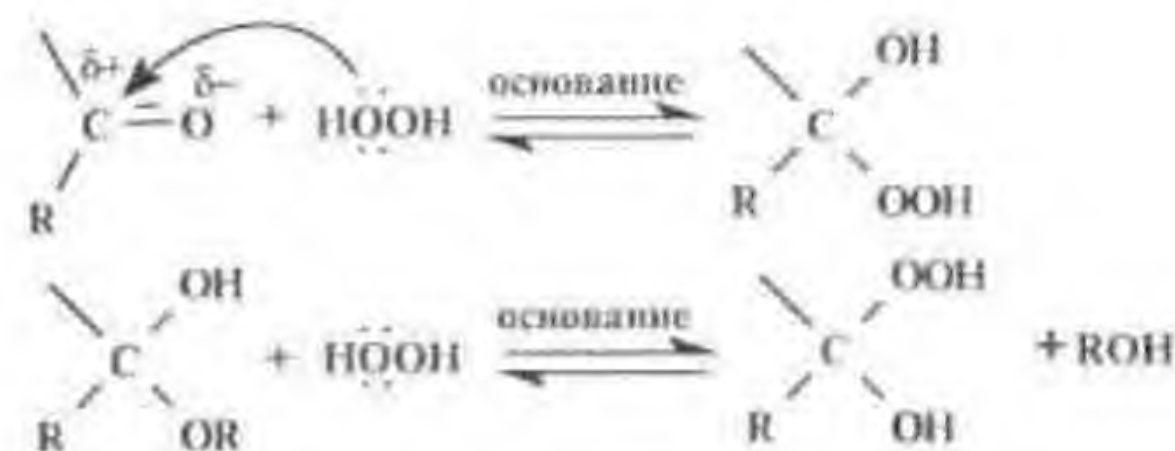


В классическом методе Вейца-Шеффера эпоксилирования полярных алкеновых связей, сопряженных с карбонильной группой альдегидов и кетонов, например, в халконах, бензо- и нафтохинонах³⁰⁻³², реже – в сложных эфирах³³ в качестве эпоксилирующей частицы выступает гидропероксианон, атакующий электронодефицитный атом углерода:



Аналогично действует гипохлорит анион, например, при эпоксилировании акрилонитрила или халкона^{32,34}. Вместе с тем, при эпоксилировании прохиральных олефинов – транс-цинамальдегида и халкона – в щелочной среде в присутствии добавок циклодекстрина H_2O_2 и NaOCl дали разные стереохимические результаты³⁵. Этот факт можно объяснить стереонаправляющим действием добавки на атаку окислителя за счет образования клатратных соединений H_2O_2 или промежуточных эпоксилирующих интермедиатов. Известна, например, способность H_2O_2 в присутствии оснований присоединяться по карбонильной группе²⁴, в том числе и углеводов³⁷, с об-

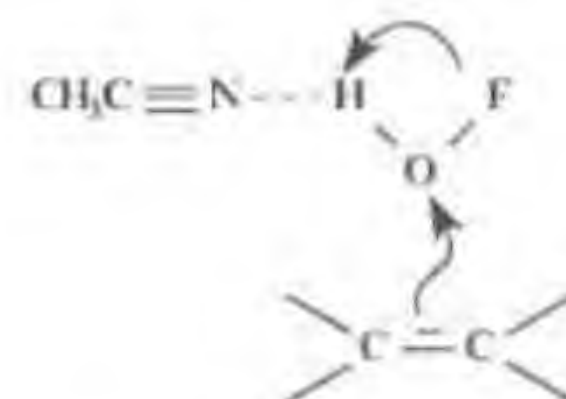
разованием гидропероксида, активированного электроноакцепторным заместителем:



Как следует из работы³⁵, важную роль в стереохимии эпоксилирования играет структура углеродного скелета добавки и алкена, определяющая условия пространственной совместимости реагентов. В частности, асимметрический синтез не осуществляется при замене циклодекстрина метил- α -D-глюкозидом или декстрином.

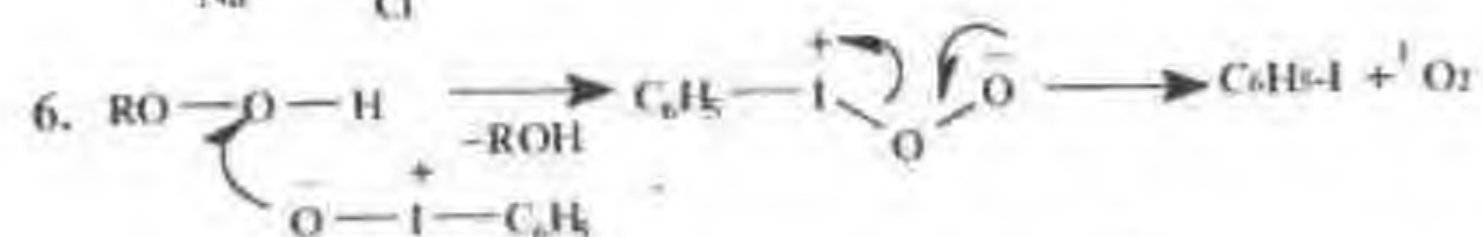
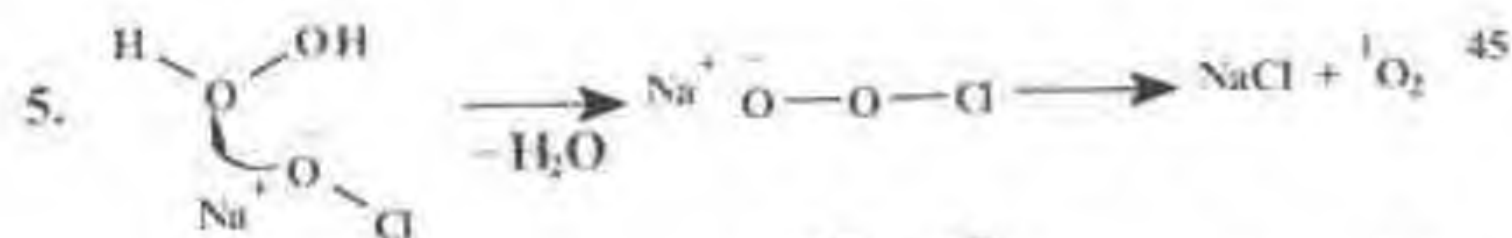
Уходящая группа (Cl^-) в гипохлорите более стабильна, чем HO^- в гидропероксид-анионе, и это позволяет оценивать гипогалогениды как более сильные эпоксилирующие агенты. Особенно активна фторноватистая кислота. Сама HOBr не стабильна при $T > -70^\circ\text{C}$. Найдена, однако, оригинальная система $\text{F}_2\text{-H}_2\text{O-CH}_3\text{CN}$ ³⁶, способная эпоксилировать в мягких условиях (0°C) многие алкены, а при повышении температуры до 25°C – и крайне инертные перфторированные олефины R-CH=CH_2 , где $\text{R} = \text{C}_6\text{F}_5$, C_6F_{13} и другие.

По-видимому, ацетонитрил действует как мягкое основание и, координируясь с кислотным протоном, способствует фрагментации молекулы HOBr

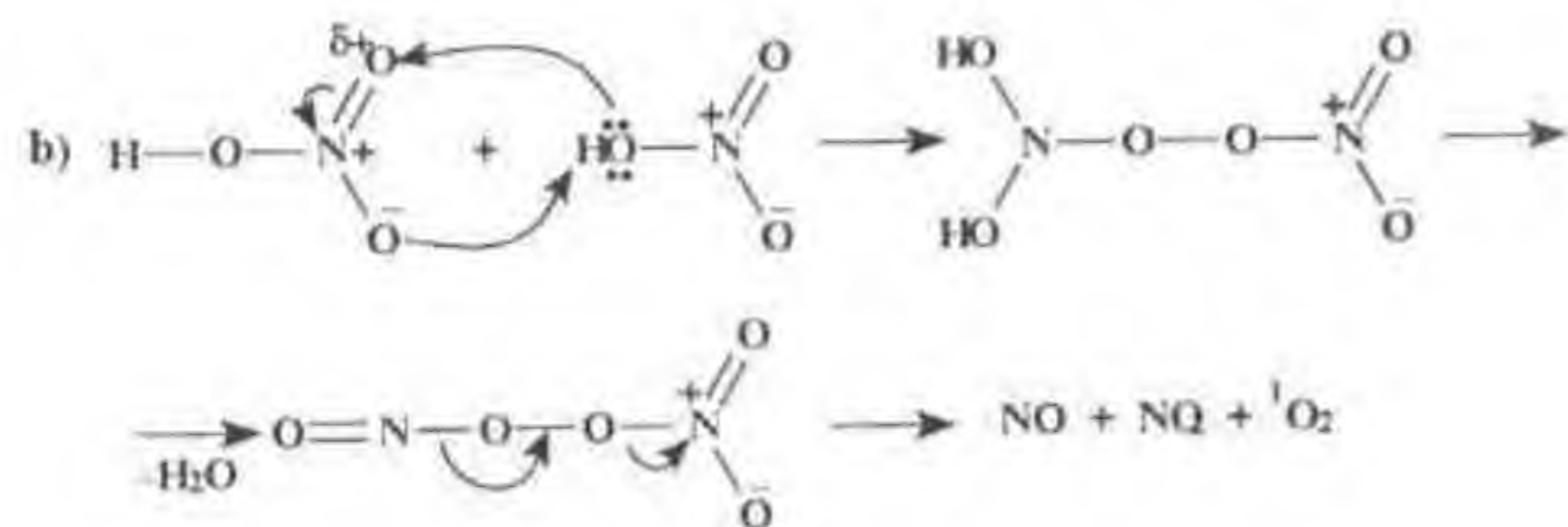
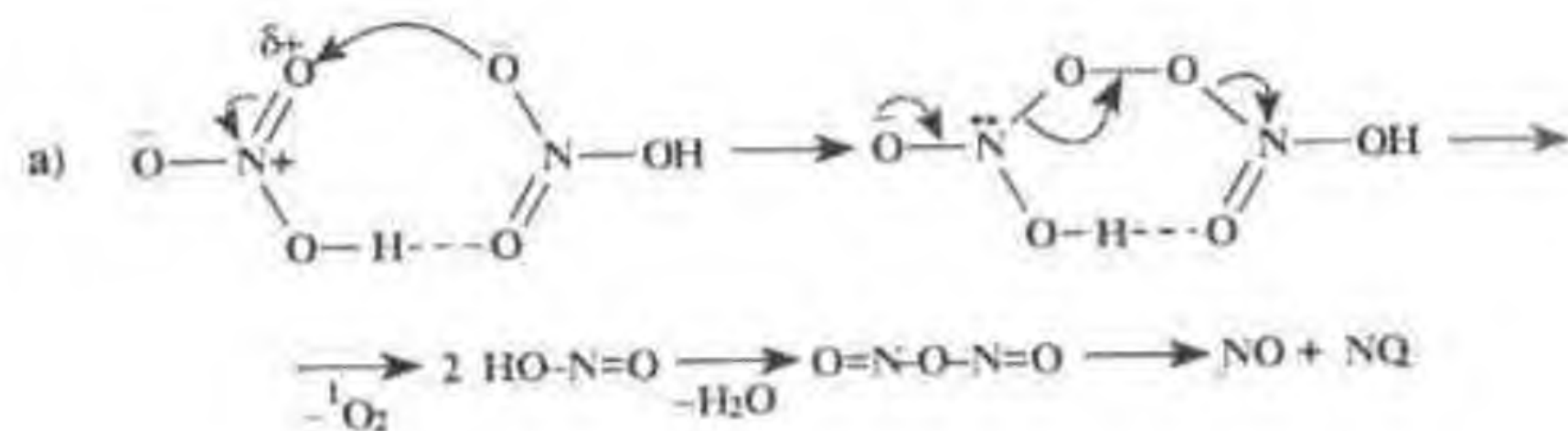


Молекулярная форма эпоксилирующего агента обуславливает электрофильную атаку кислорода на π -связь олефина.

Пространственное строение рассматриваемых реагентов и их производных таково, что на стадии передачи активного кислорода электронообогатенному субстрату (Sub) уходящие фрагменты в (1)–(6) оказываются

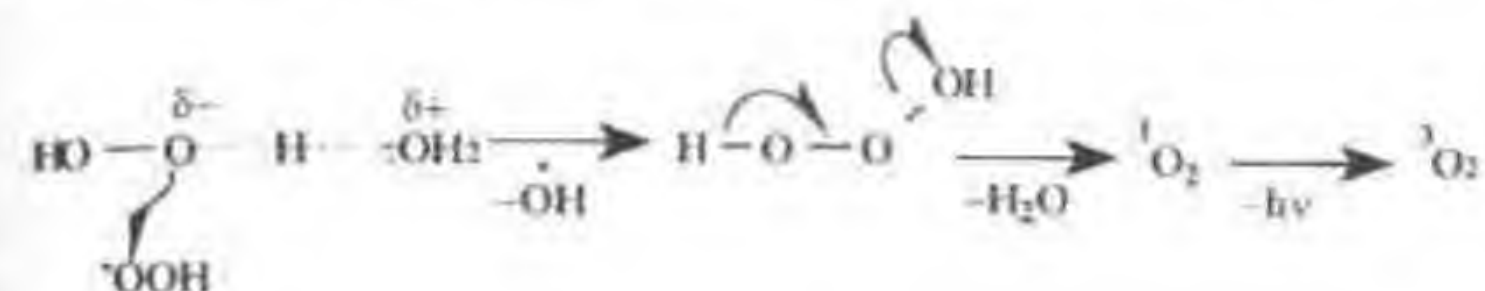


С образованием синглетного кислорода связано, по-видимому, и термическое разложение азотной кислоты, независимо от характера координации двух её молекул (а или б):

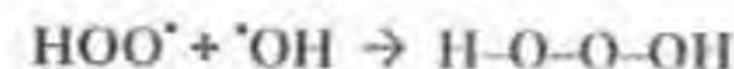


Теоретически по аналогии с радикалами ClO^\bullet и ROO^\bullet можно предвидеть и эпексидирующую способность радикала HOO^\bullet . Однако образование его в условиях гомолиза H_2O_2 в концентрациях, достаточных для эпексидирования, представляется весьма проблематичным, так как в связи с высокой

степенью самоассоциации H_2O_2 и его производных окислительная система будет работать "на себя" по механизму бимолекулярного разложения



В работе⁴⁷ показана возможность образования радикала HOO^\bullet при фотолизе H_2O_2 в метилацетате с выходом $8 \pm 2\%$. В условиях опыта (-80°C) он превращается, по мнению авторов, в гидротриоксид

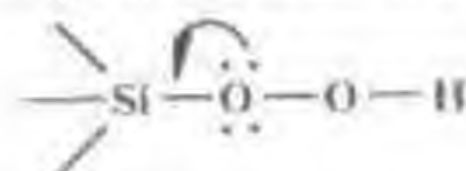


разлагающийся при температуре -60°C на воду и синглетный кислород. Очевидно, что столкновение двух радикалов менее вероятно, чем образование представленного выше радикально-молекулярного переходного состояния. Из результатов опытов⁴⁷ следует, что примеси воды, как слабого основания, благоприятствуют процессу — оптимальная концентрация H_2O_2 — 85% .

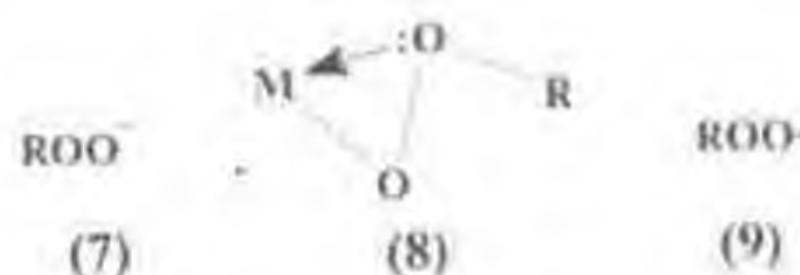
В многочисленных работах^{48,49}, в том числе и цитируемых в обзорах^{1,6,7}, констатируется факт эпексидирования олефинов пероксидом водорода в присутствии катализаторов или органических добавок. Детальное рассмотрение механизма описанных процессов показывает, однако, что в качестве эпексидирующего агента выступает собственно не молекула H_2O_2 , а продукты её трансформации в функционально замещённые гидропероксиды, органические и неорганические пероксикислоты, оксометаллопорфирины и т. д., что будет рассмотрено в последующих разделах.

4. АЛКИЛГИДРОПЕРОКСИДЫ

Алкилгидропероксиды, не содержащие в алкильной части электроакцепторных заместителей (трет-бутилгидропероксид, 1-фенилэтилгидропероксид и др.) самостоятельно при умеренных температурах олефины не эпоксируют. В то же время близкий к ним по структуре трифенилэтилгидропероксид¹⁰ ведёт себя по отношению к олефинам, аллиловым спиртам и кетонам подобно пероксикислотам. Сравнительно высокая эпоксилирующая способность $\text{Ph}_3\text{SiO}_2\text{H}$ обусловлена типичным для соединений кремния дативным взаимодействием вакантных 3d-орбиталей кремния с неподеленными парами электронов соседнего атома кислорода



Что касается ROOH , в качестве эпоксидирующих могут выступать частицы



(M — переходный металл в высшей степени окисления: Mo^{VI} , V^{V} , Ti^{IV} и другие)

4.1. Алкилпероксианионы

Алкилпероксианионы (7) окисляют аналогично гидропероксианions при умеренных температурах (-20 – 0 °C) полярные олефиновые связи, сопряженные с карбонильной группой, в халконах, хинонах, нафтохинонах^{10–14}, α,β -ненасыщенных эфирах, сульфонах, сульфоксимилах и амилах^{11–14} со значительной диастереоселективностью (20–100%). Наряду с применением основных катализаторов (NaOH , Na_2CO_3), эффективно использование солей (ROOK , ROOLi), образующихся при обработке ROOH гидроксидами соответствующих металлов или алкилметаллами. Интересно отметить, что в условиях примене-

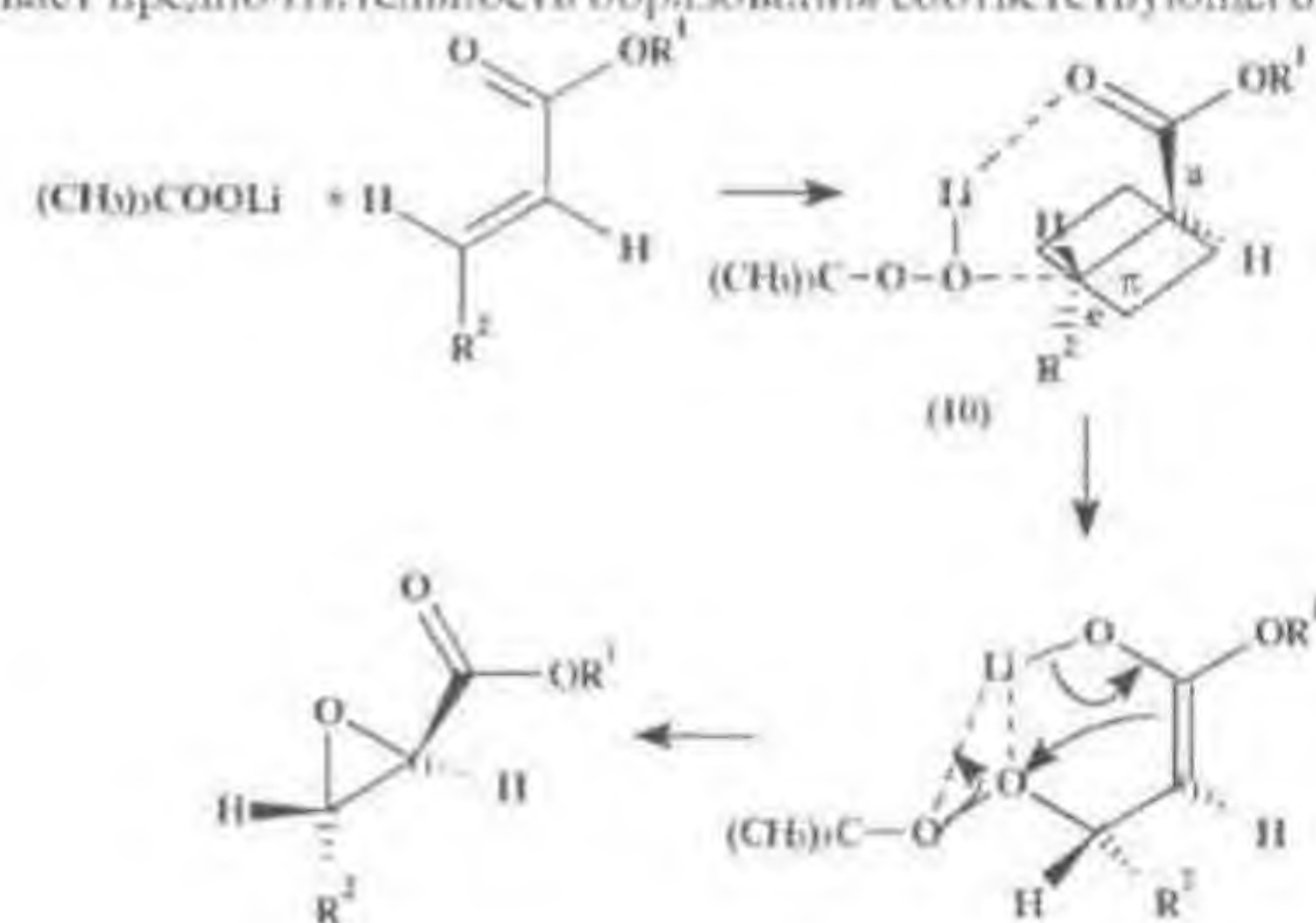
ния окислительной системы $[(\text{CH}_3)_3\text{COOH} + \text{RLi}]$ в качестве побочного превращения отмечается передача активного кислорода карбаниону



Наиболее обстоятельно закономерности процесса изучены на примере α,β -ненасыщенных эфиров. Реакция в высокой степени чувствительна к стерическим препятствиям, особенно при введении заместителей в α - и β -положения. Цис-изомеры окисляются значительно медленнее, чем транс-изомеры.

Реакция полностью стереоспецифична. Исключение составляет эпоксилирование отдельных, стерически затрудненных эфиров маленовой кислоты. Так, дитретбутилмалеат образует в условиях окисления эпоксид дитретбутилфумарата.

Характерно, что эпоксилирование сложных эфиров указанного ряда протекает диастереоселективно (избыток одного из изомеров достигает 74%) лишь с помощью третбутилпероксида лития. Использование же третбутилпероксида калия приводит к потере стереоспецифичности. По-видимому, катион лития, обладающий наиболее сильным электромагнитным полем в ряду щелочных металлов, образует более прочную, чем K^+ ассоциативную связь с карбонильным кислородом, обуславливая циклический характер переходного состояния (10). При одной из двух возможных ориентаций алкена образуется более устойчивая конформация ПС (R^2 — в экваториальном положении), что и обеспечивает предпочтительность образования соответствующего изомера.



ПС с участием цис-алкена характеризуется большим торсионным напряжением, что и предопределяет транс-селективность реакции.

4.2. Перэфиры неорганических кислот

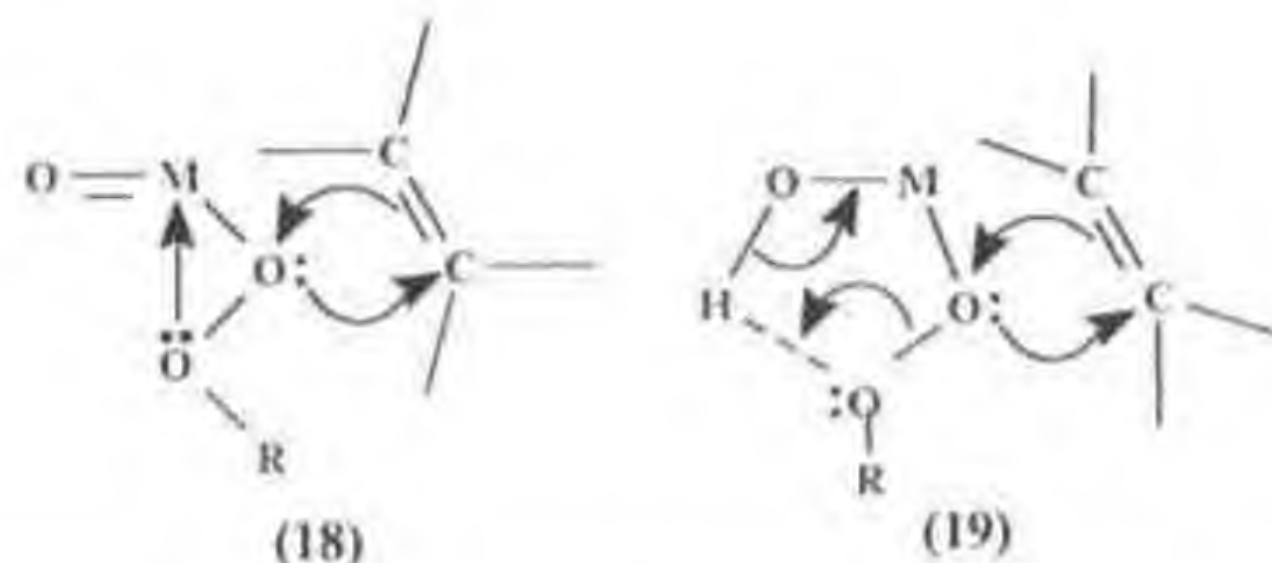
Индифферентность молекулы $RO^{(1)}O^{(2)}H$ к олефинам определяется, во-первых, высокой энергией пероксидной связи, а во-вторых, низкой стабильностью уходящего на стадии передачи субстрату активного кислорода аниона RO^- , что требует его эффективной стабилизации. Основность аниона RO^- на десять порядков выше (стабильность соответственно ниже), чем карбоксилат аниона, образующегося при эпексидировании пероксикислотами.

Необходимая активация алкилгидропероксида достигается при замене кислотного протона катионом переходного металла (8), способным за счёт большого ионного радиуса взаимодействовать с удалённым атомом кислорода $O^{(2)}$ и стабилизировать уходящий алкокси-анион.

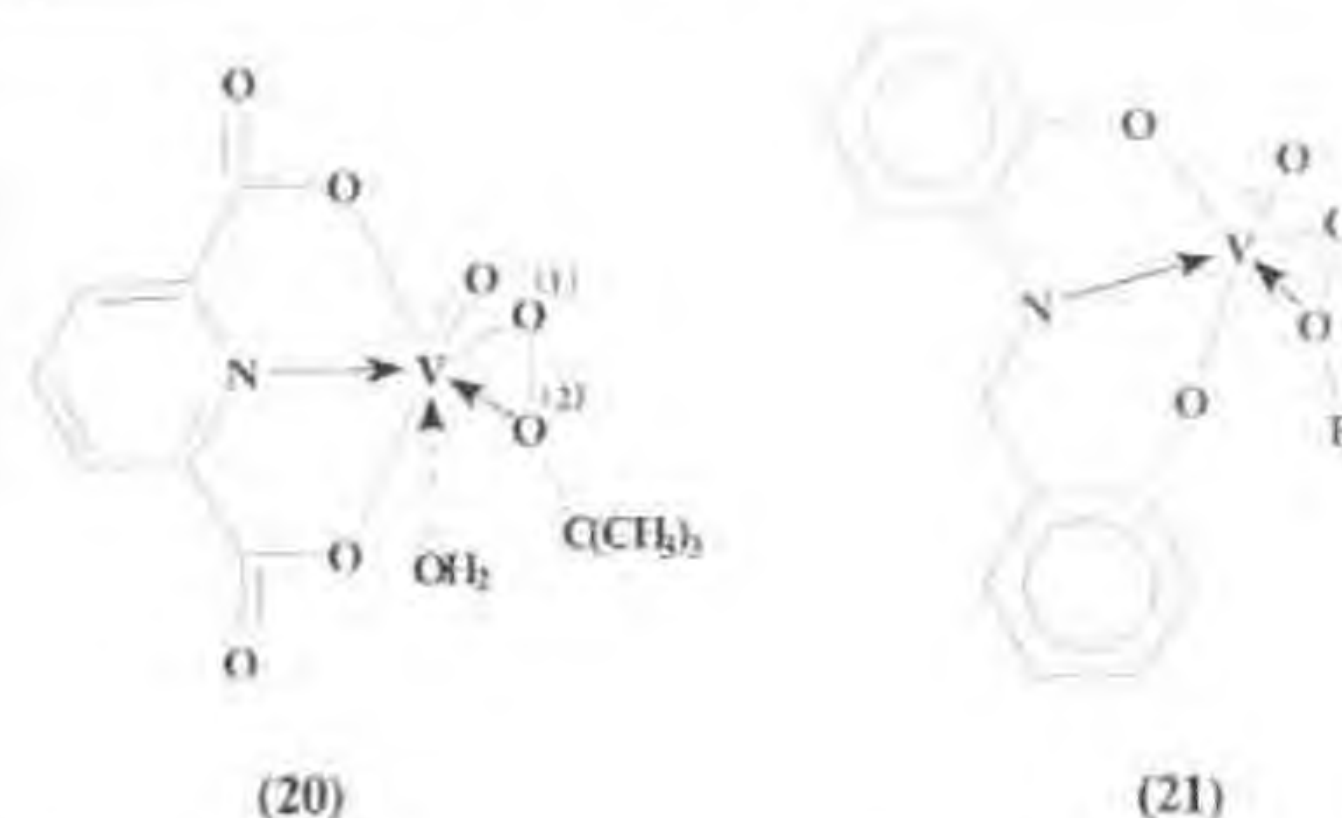
Таким образом, в качестве эпексидирующего агента выступает не $ROOH$, а её соль, которую можно также отнести к классу перэфиров неорганической пероксикислоты со смешанными лигандами.

Эта реакция детально изучена^{3,4,5}. Отметим лишь наиболее характерные признаки её механизма, включая те, которые обнаруживают его связь с донорно-акцепторными свойствами реагентов и среды в целом.

Прежде всего следует отметить, что в заключительном акте передачи активного кислорода олефину $ROOH$ чаще всего выступает как бифункциональный лиганд согласно (18)

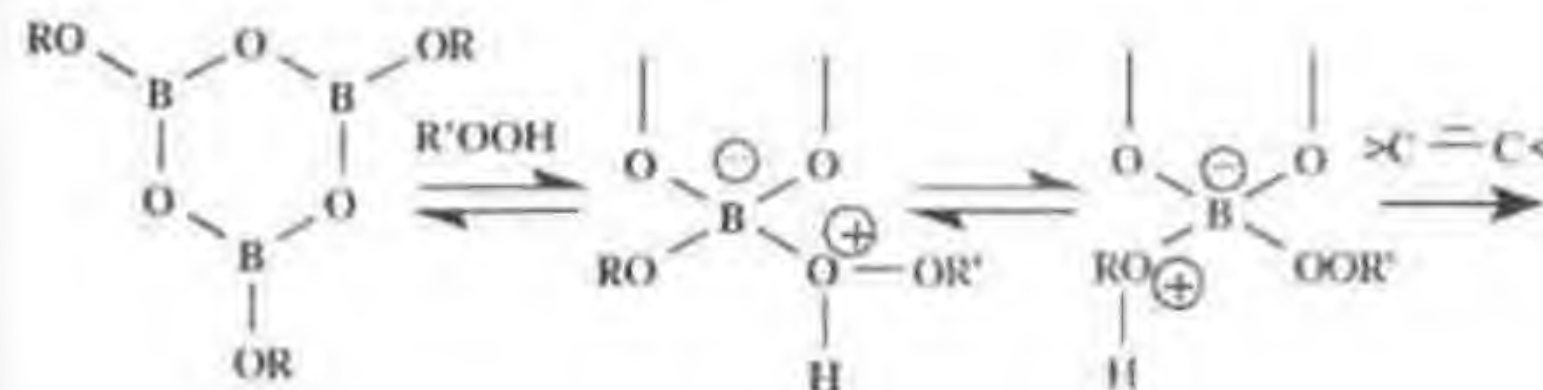


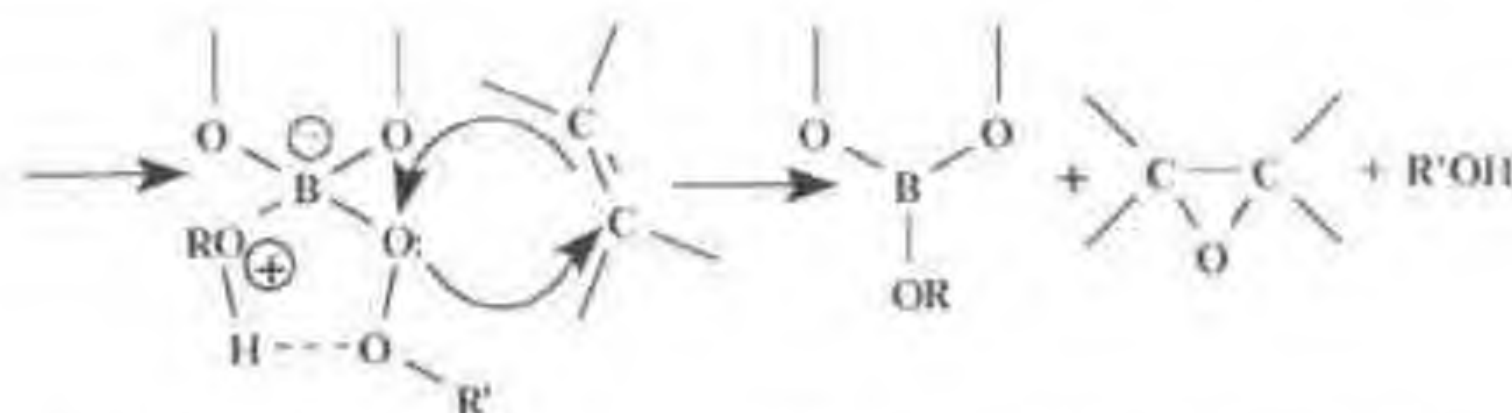
С помощью меченных атомов показано^{58,59}, что в стадию, ответственную за передачу кислорода, включена собственно молекула $ROOH$, а не пероксидное соединение катализатора^{15,60,61}. В подтверждение механизма предприняты попытки выделить и охарактеризовать с помощью рентгеноструктурного анализа некоторые комплексы металла-катализатора с алкилгидропероксидными реагентами^{1,2} в частности комплексы ванадия (20), (21)



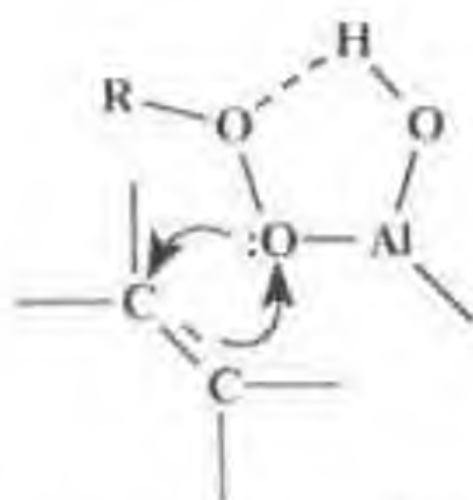
В кристаллической структуре (20) наряду со связью $V-O^{(1)}$ донорно-акцепторную связь с центральным атомом образует и пероксидный кислород $O^{(2)}$. Несмотря на то, что $V-O^{(2)}$ лишь немного длиннее связи $V-O^{(1)}$, можно ожидать, что в растворе она значительно легче разрушается под действием сольватационных сил.

Соединение (20) – производное диникотиновой кислоты – не эпексидирует олефины, что, вероятно, связано с высокой прочностью связей лигандов с центральным атомом. Замена в лиганде карбоксильных групп на гидроксильные приводит к образованию более лабильного комплекса (21), способного эпексидировать олефины с высоким выходом и селективностью. Нельзя, однако, исключать и протонный механизм (19). Соотношение между (18) и (19), по-видимому, определяется соотношением устойчивости оксоформ и гидроксидированных форм катализатора, которое, в свою очередь, зависит от протондонорно-акцепторных свойств среды и природы центрального атома. Так, в случае использования в качестве катализаторов боратов⁶² механизм (19) представляется доминирующим:



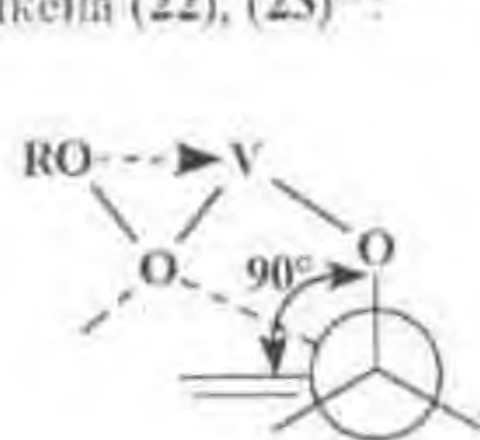


Весьма вероятна реализация (19) и в случае катализатора – оксида алюминия^{43,44}.

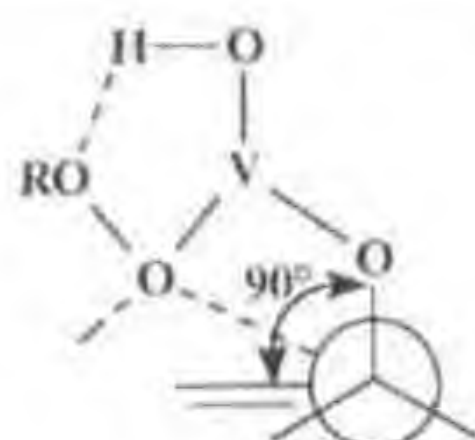


Вторая особенность эпоксилирующей системы ROOH-Kat заключается в том, что алкилгидропероксид, как нуклеофил, внедряется в координационную сферу центрального атома, вытеснив какой-либо из исходных лигандов (асас, Cl, OR, RCO₂, CO, и т.д.). В обменных взаимодействиях лигандов комплекса (18) может участвовать и олефин, попадающий в поле действия центрального атома, как кислоты Льюиса. Эти процессы донорно-акцепторного типа могут соизмеряться по скорости со стадией собственно эпоксирирования, в результате чего общая скорость процесса будет контролироваться диффузионным фактором, обнаруживая эффекты автоускорения или, наоборот, замедления целевой реакции, отмеченные в работе⁴⁵.

Картина конкурирующих донорно-акцепторных взаимодействий ещё более усложняется при наличии в алкене нуклеофильной функциональной группы, например, аллильной гидроксильной группы. В этом случае в координационной сфере катализатора оказываются как алкилгидропероксид, так и группа OH алкена (22), (23)⁴⁶:



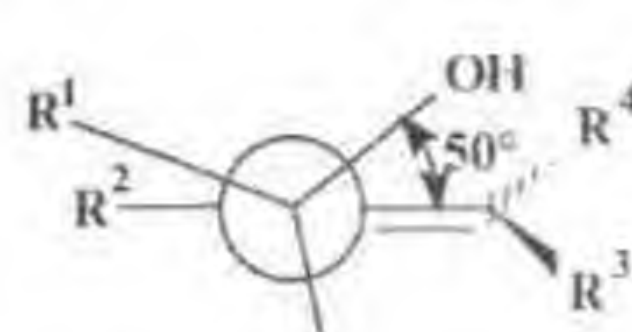
(22)



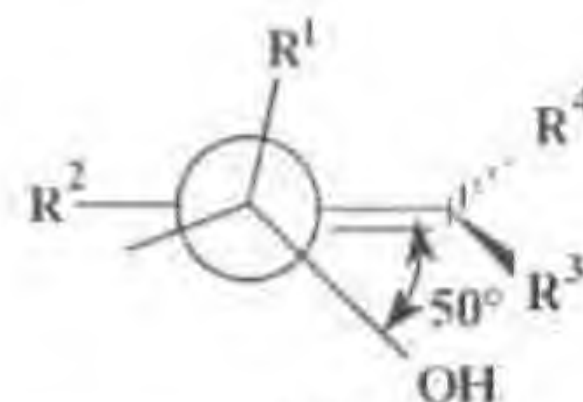
(23)

В столь плотной упаковке прохиральный олефин, содержащий у двойной связи различные по объёму заместители, может координироваться с пероксидным кислородом лишь при одной из двух возможных ориентаций π-связи, испытывающей наименьшие стерические препятствия, результатом чего является преимущественное образование одного из диастереомерных оксиранов.

Диэдральные углы (φ) HO-C-C=C в переходных состояниях, ведущих к трео- и эритро-изомерам составляют 50°⁴⁷.



трео-

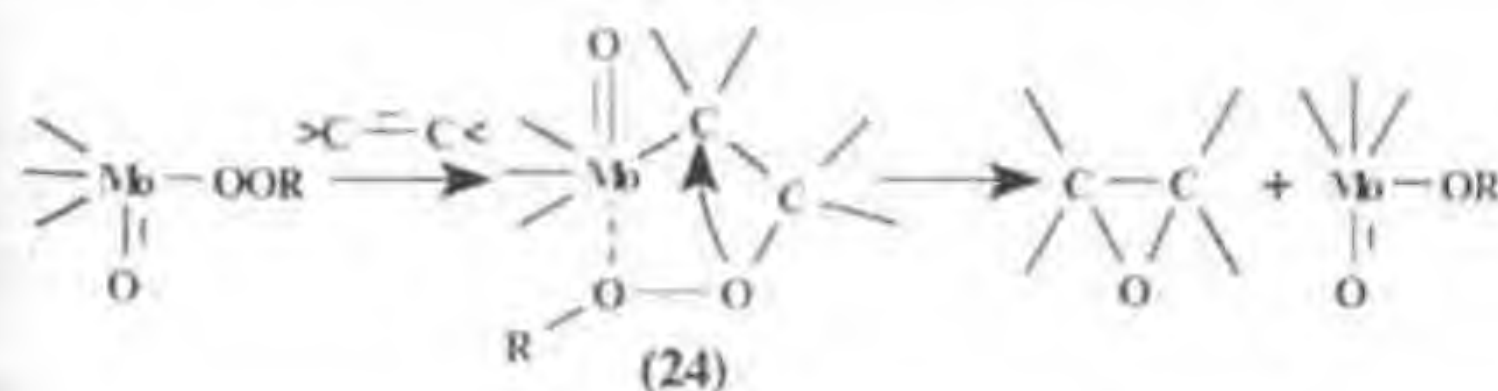


эритро-

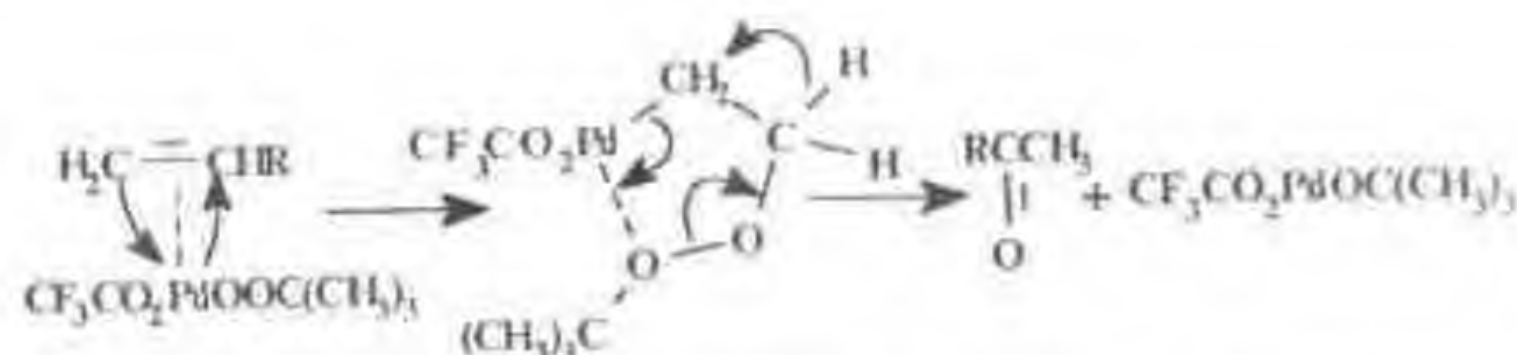
Выход одного из энантиомеров может достигать 95% и более^{3,48}. Особенно эффективна в этом плане окислительная система (CH₃)₃COOH – Ti[OSn(CH₃)₂] – диэтилтарtrate (реагент Шарплесса)^{4,49}. Реакция характеризуется не только высокой диастереоселективностью, но и энантиоселективностью – в зависимости от природы изомера винной кислоты (D- или L-) становится доминирующей атака окислителя на одну или другую сторону плоскости π-связей олефина с преимущественным образованием соответственно трео- либо эритро-изомера.

Именно изучение особенностей эпоксирирования аллиловых спиртов позволило установить, что алкилгидропероксид внедряется в координационную сферу металла за счёт внешнего (нуклеофильного) пероксидного кислорода.

Обсуждалась возможность⁵⁰ реализации гидропероксидного эпоксирирования с образованием пятичленного пероксиметаллического комплекса (24)⁵¹:



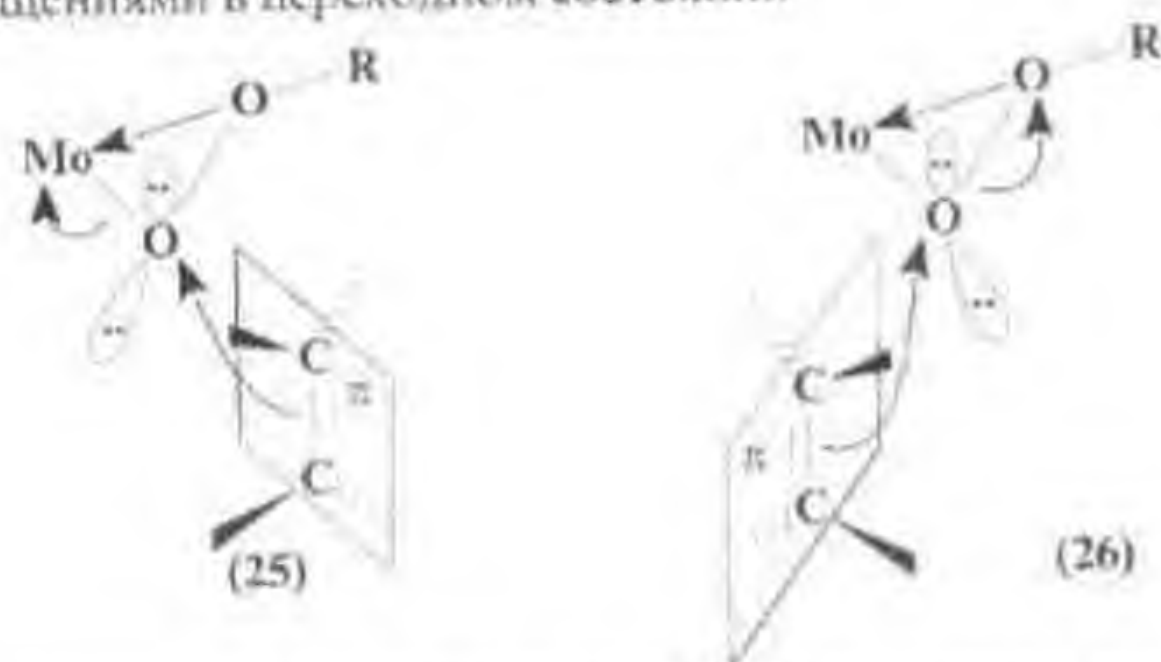
Вышеприведенная схема основана на аналогии с окислением терминальных алкенов в метилкетоны пероксидными соединениями палладия



Однако рассматриваемые реакции по природе существенно различаются. Соединения палладия, в отличие от соединений молибдена, образуют комплексы с олефинами не только за счёт донорно-акцепторного, но и за счёт дативного взаимодействия и, вероятно, способны присоединяться по двойной связи. На образование связи C-Pd указывает участие в реакции лишь концевой двойной связи, обладающей стерически доступным атомом углерода, а также необычное гидридное перемещение. Так, например, при изомеризации эпоксидных соединений в альдегиды или кетоны вакантная орбиталь, принимающая гидрид-анион, образуется у более замещённого атома углерода.

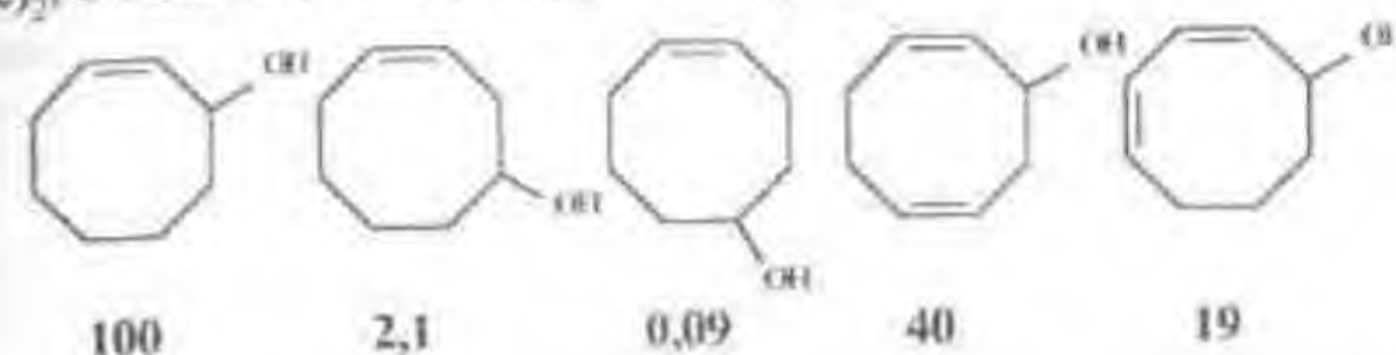
Образование же связей Mo-C и V-C маловероятно, а протекание реакции через пятичленное переходное состояние не согласуется с экспериментальными данными^{5,1,69}. В частности, соизмеримость скоростей эпоксида-рования циклогексена и норборнена – хорошего 1,3-диполярфила – свидетельствует против 1,3-диполярного присоединения по кратной связи.

С точки зрения стереоэлектронных закономерностей образование пятичленного комплекса (24) требовало бы разрыва связи O-Mo и, следовательно, атаки $\pi_{C=C}$ -орбитали на $\sigma_{разр. Mo-O}^*$ (25), что представляется менее вероятным, чем атака олефина на $\sigma_{разр. O-O}^*$ (26). Очевидно также, что перегруппировка (25) в (24) стерически очень затруднена и связана с аномально большими перемещениями в переходном состоянии.



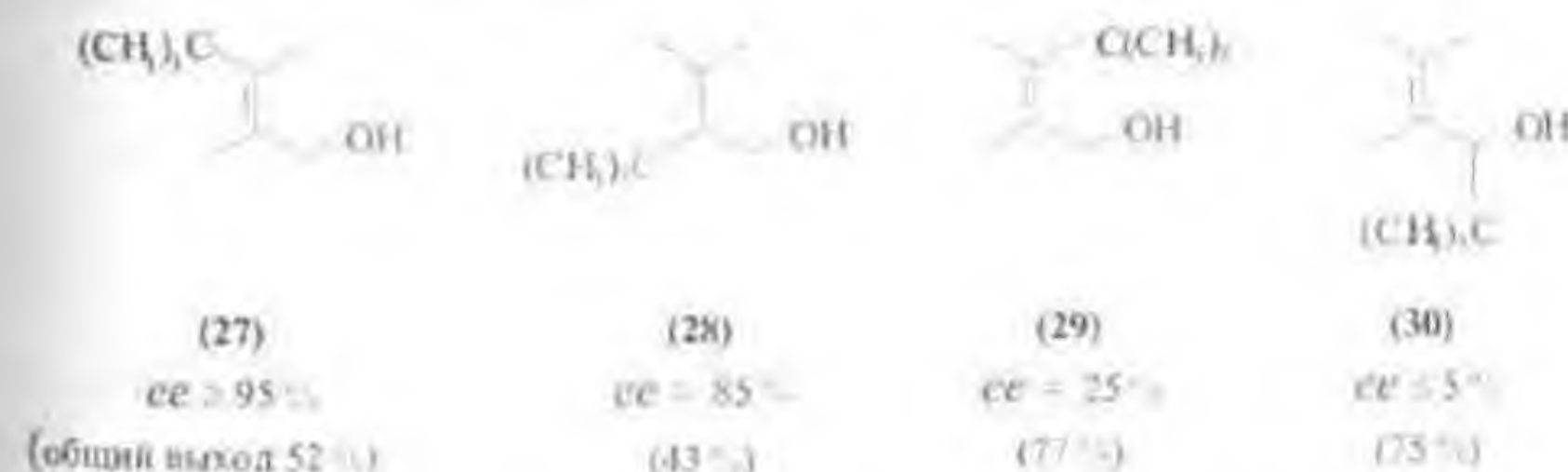
Направляющее влияние на атаку ROOH оказывают гомо- и бисгомо-аллильные гидроксильные группы в олефине, хотя в ряде случаев и менее эффективно, чем аллильные^{70,71}.

Степень участия гидроксильной группы в реакции эпоксида-рования циклических алкенов и алкадиенов в высокой степени определяется не только её положением, но и конформацией молекулы в целом, о чём можно судить по относительным скоростям эпоксида-рования ((CH₃)₂COOH, VO(acac)₂, в бензоле, 40 °C) следующего ряда⁷⁴:



Искусственное введение в алкенол, в частности, к β -углеродному атому олефиновой связи объёмной триметилсилильной группы делает одну из её сторон пространственно значительно более доступной, что повышает стереоселективность эпоксида-рования⁷⁵.

Итак, стереонаправляющее влияние группы OH в алкенах на атаку алкингидропероксида связано со стадией построения высокоупорядоченного полилигандного донорно-акцепторного комплекса. Показано, что с повышением степени экранирования гидроксильной группы в ряду аллиловых спиртов (27)-(30) энантиомерный избыток (*ee*) в смеси соответствующих оксиданов понижается, вклад стерически неконтролируемого эпоксида-вания соответственно возрастает⁷⁶.



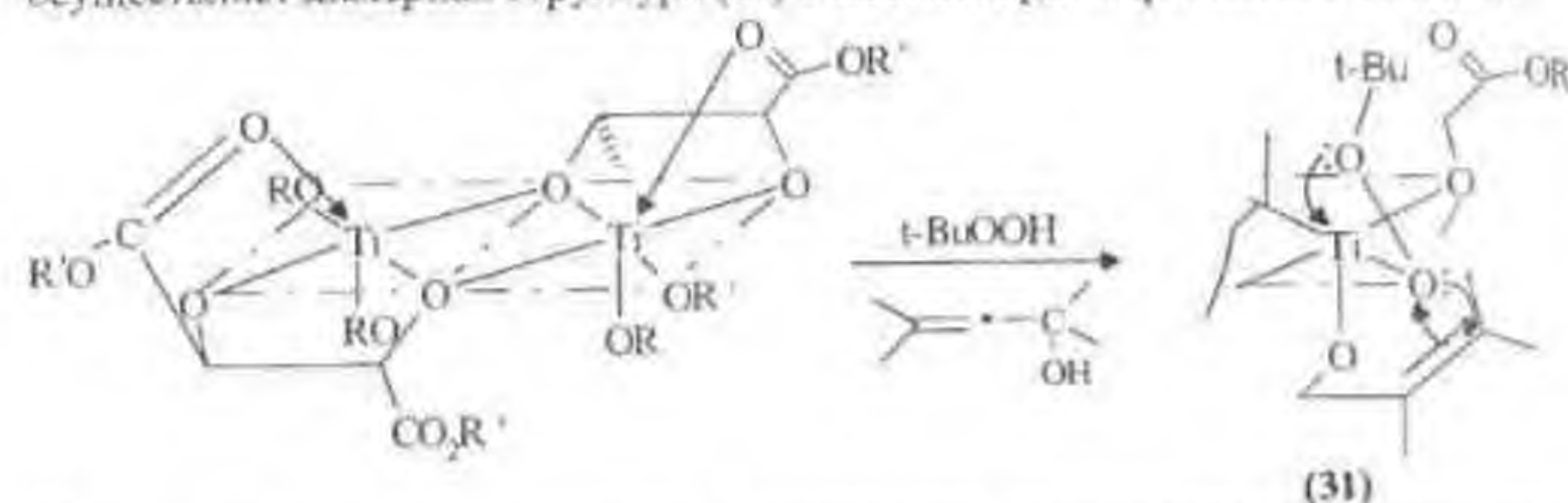
Важнейшим фактором стереонаправленного синтеза в системе ROOH/kat является геометрия трехмерного хирального окружения каталитического центра, оказывающего своего рода матричный эффект на ориентацию прохиральной олефиновой связи.

Свой вклад в матричный эффект вносит и строгая пространственная ориентация участвующих в построении промежуточного комплекса молекулярных орбиталей реагентов (стереоэлектронный фактор).

Образование довольно прочной донорно-акцепторной связи гидро-

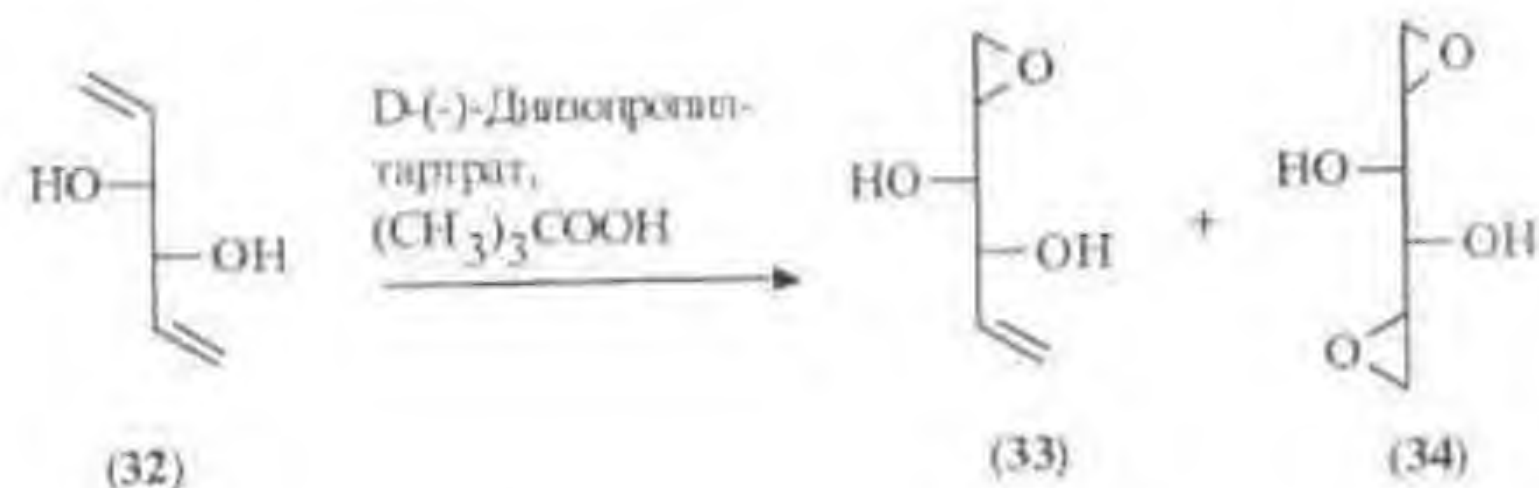
кислой группы алкенола с центральным атомом металла обуславливает более высокую стереоселективность и большую универсальность применения алкилгидропероксидов в сравнении с пероксикислотами.

Детальное исследование эпоксилирующей системы $(\text{CH}_3)_3\text{COOH}$ -диэтилтарtrat- Ti(IV) ^{4,6,5} позволило авторам сделать вывод, что эпоксирирование осуществляет димерная структура (31) с шестикординированным титаном:



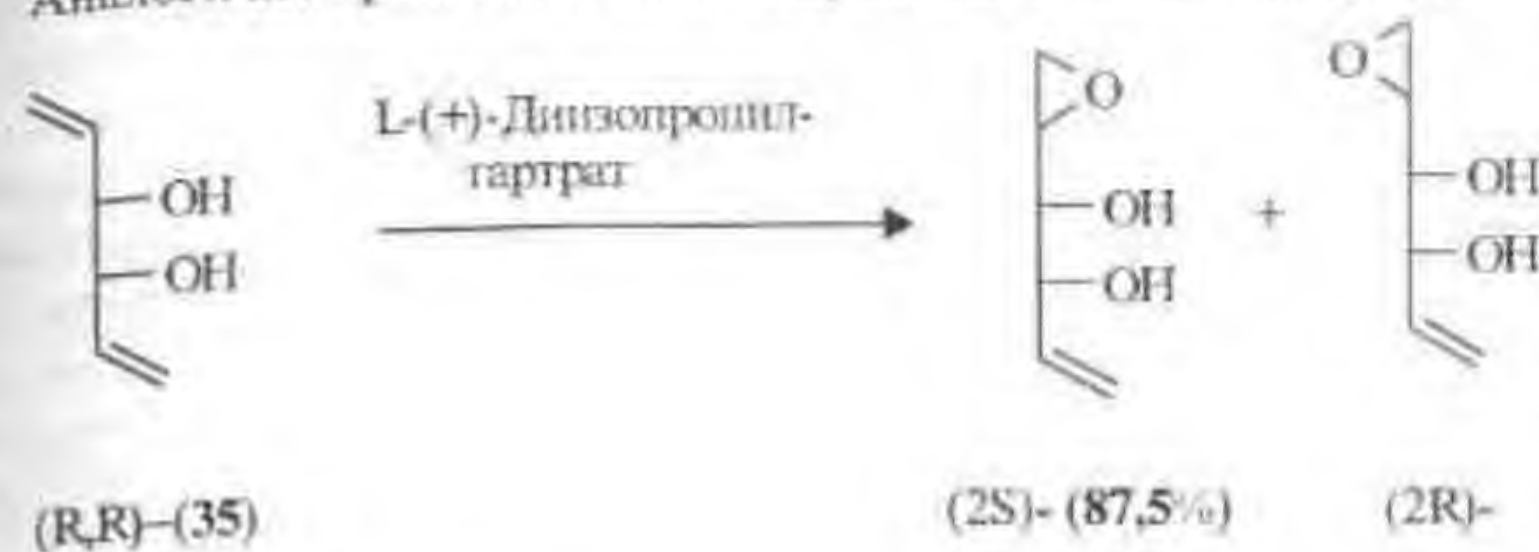
Изменение природы лигандов, в частности, использование комплексов титана, содержащих ионы хлора или амиды винной кислоты, приводит к обращению энантиоселективности⁷⁷.

Установлено, что энантиофасная избирательность для аллильных и гомоаллильных спиртов противоположны⁷⁸. На этом основании можно было предвидеть синергизм действия двух таких гидроксильных групп в оптически активном (1R, 2R)-1,2-дивинилэтиленгликоле (32). Однако при его эпоксирировании авторы⁷⁹ получили неожиданный результат – обращение энантиоселективности и энантиофасности.

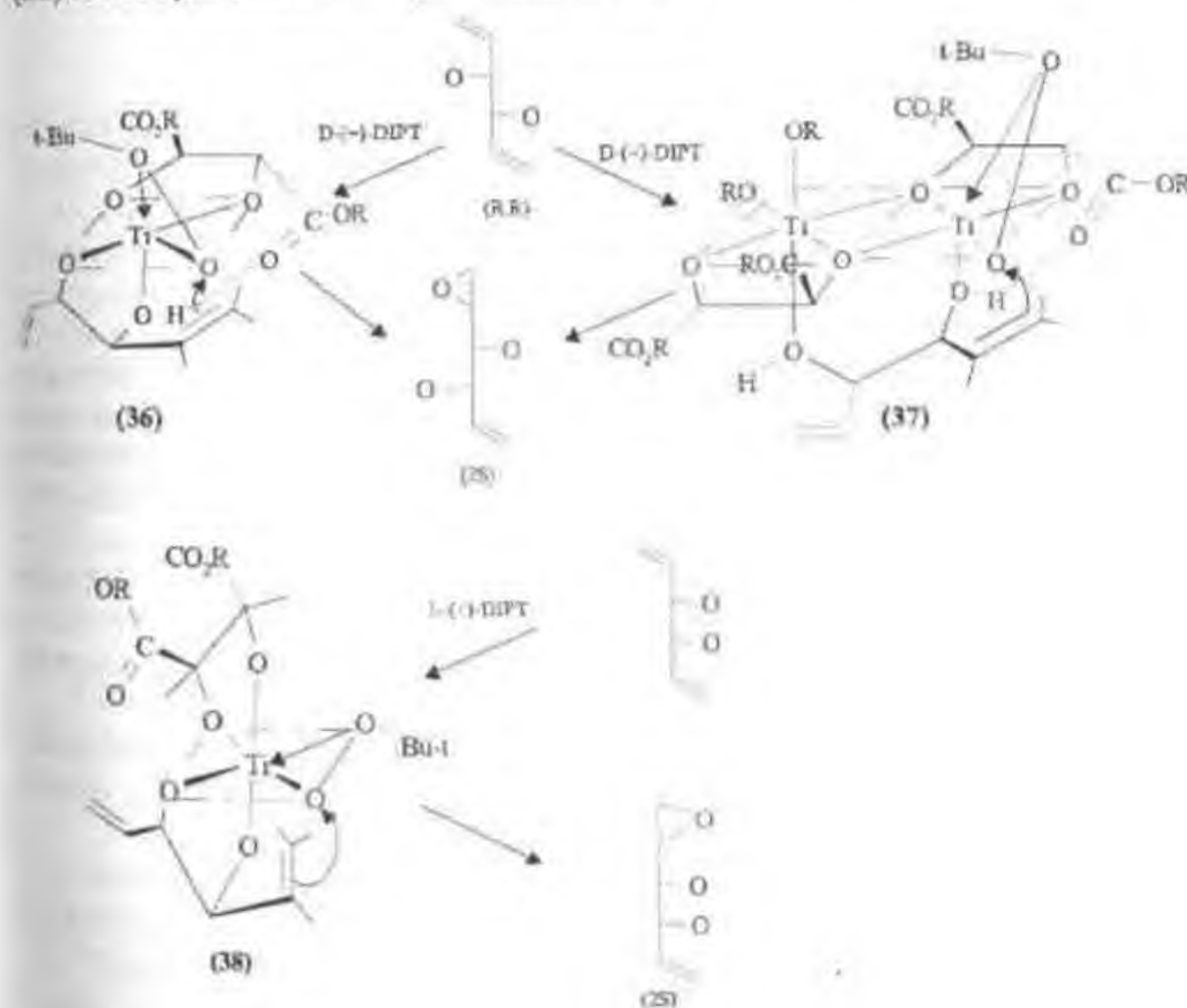


В качестве продуктов реакции в зависимости от избытка окислителя образовывались моно- (33) или ди- (34) эпоксы. Диизопропил L-(+)-тарtrat (ДИПТ), который следовало бы применить согласно эмпирическому правилу метода⁷⁹, оказался в этом случае непригодным. В то же время, монобензиловый эфир гликоля⁸⁰ эпоксирировался в соответствии с этим правилом.

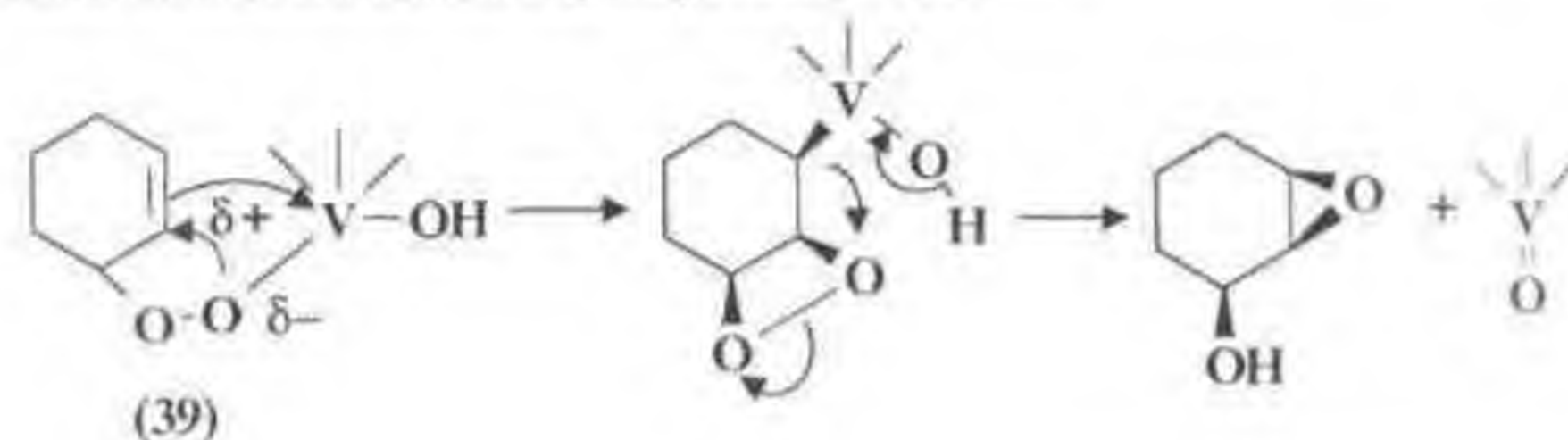
Аналогично проходило эпоксирирование и мезо-изомера (35):



Для объяснения необычного стереохимического результата асимметричного эпоксирирования высказано предположение, что DL-субстрат эпоксирируется в мономерном (36) или димерном (37) комплексах с расположением пероксидных атомов кислорода по типу (31), а мезо-изомер – в комплексе (38) с их горизонтальным расположением:



Весьма своеобразно протекает синтез эпоксиалколов окислением алкиленов кислородом воздуха на ванадиевых катализаторах с промежуточным образованием аллильных гидропероксидов^{3,6,31}. Например, при окислении циклогексена в качестве главного продукта образуется 1,2-эпокси-3-циклогексанол, имеющий исключительно цис-конфигурацию. К такому же стереохимическому результату приводит и каталитическое превращение предварительно синтезированных циклоалкенилгидропероксидов³², что позволяет судить о внутримолекулярном характере эпексидирования. Очевидно, что внутримолекулярное цис-эпексидирование исключает возможность копланарной атаки π -связи олефина на $\sigma^*_{\text{O-O}}$ и реализацию переходных состояний типа (18), (19). В то же время структура субстрата благоприятствует нуклеофильной атаке внешнего пероксидного кислорода на $\pi^*_{\text{олефин}}$ алкена, активированного катализатором (39), что сближает указанную реакцию с эпексидированием полярной олефиновой связи щелочным алкилгидропероксидом (15)^{30,32,33}.

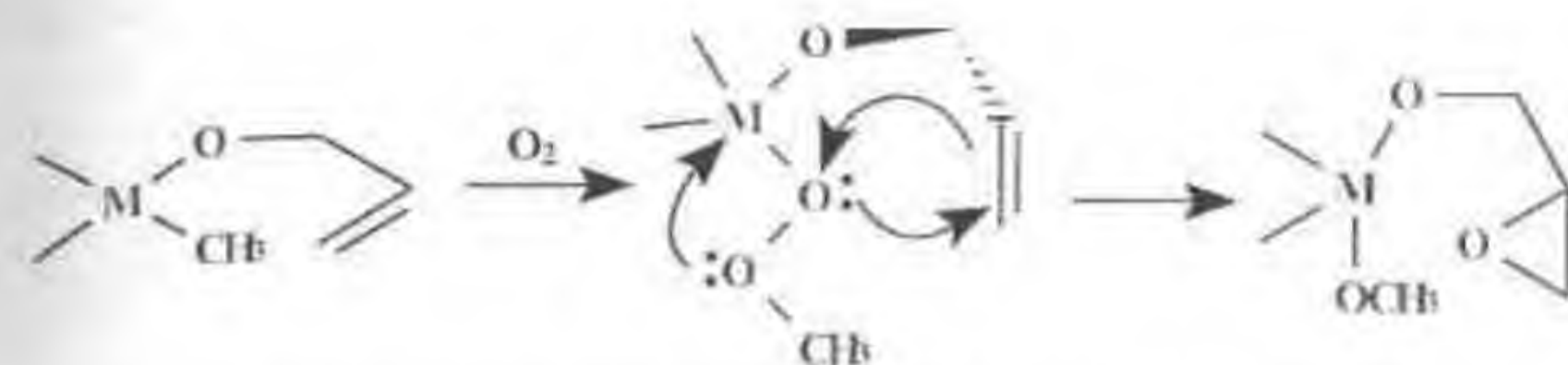


Предпринимались многочисленные попытки модифицировать катализируемое металлами гидропероксидное эпексидирование^{3,7}. Отмечается, в частности, значительное ускорение реакции эпексидирования аллильных спиртов реагентом Шарплесса каталитическими количествами кадмия и силикагеля³⁴.

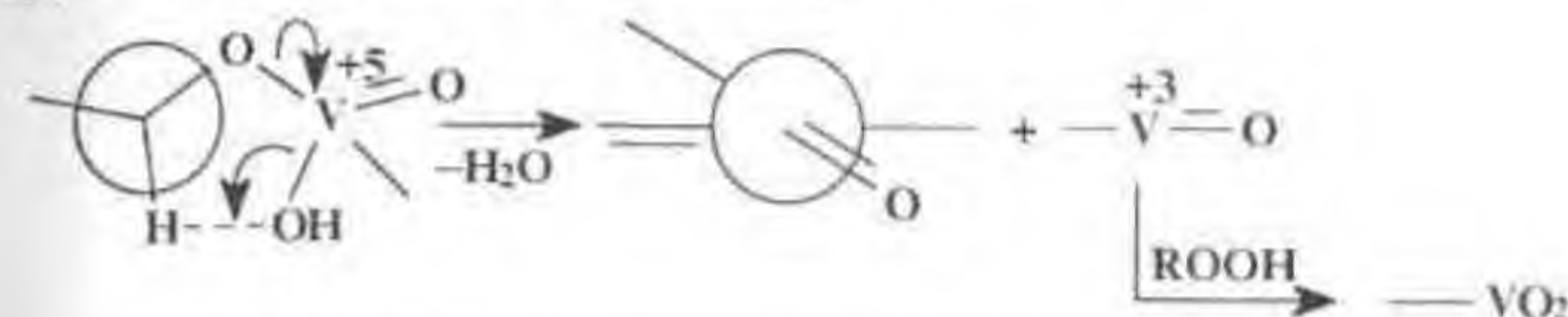
Весьма эффективным оказалось действие на этот реагент добавок молекулярных неолитовых солей³⁵, позволяющих снизить расходование катализатора до 5–13%, повысить энантиоселективность и степень конверсии субстрата.

Закрепление комплексов ванадия и молибдена на полимерном носителе делало возможным несколько раз возвращать катализаторы в цикл практически без потерь их активности³⁶.

Комплексы циркония(IV) и гафния(IV), содержащие в качестве лиганда метильный радикал и остаток аллилового спирта, поглощают кислород с внедрением его по связи $\text{M}-\text{CH}_3$, создавая тем самым возможность для внутримолекулярного эпексидирования по механизму (22)^{36,37}.

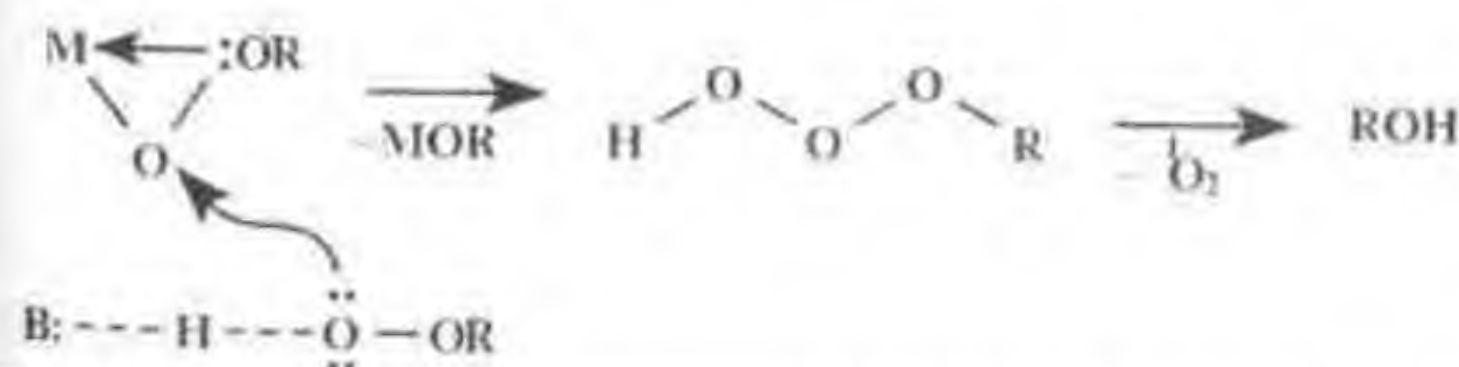


Реакция эпексидирования в системе "ROOH Кат-олефин" сопровождается побочными превращениями. В частности аллильная гидроксильная группа может окисляться в карбонильную^{3,6}:



Окисление за счет кислорода оксованадия имеет место в случае вторичных аллиловых спиртов с фиксированной конформацией, препятствующей образованию комплексов (22) и (23).

В условиях эпексидирования возможны и радикальные превращения, обусловленные гомолизом связей $\text{O}-\text{O}$ и $\text{M}-\text{O}$, что пока еще не явилось предметом систематического исследования. Поскольку по окислительной силе эфиры неорганических кислот (ROOM) соизмеримы с органическими пероксидными кислотами, можно предвидеть их общность в химическом поведении в присутствии олефинов. В частности, исследуемая реакция сопровождается потерями активного кислорода⁴. По аналогии с такими окислителями как RCO_2H , HOCl , оксометаллопорфиринами и др.^{3,7,22,40,41,48,49} ROOM может, по-видимому, передавать активный кислород не только олефину, но и молекуле ROOH – восстановителю – образуя в конечном счете $^1\text{O}_2$.



где В – органическое или неорганическое основание, основной растворитель. Олефин способен подавлять спонтанное разложение пероксидного агента, что можно предвидеть для ряда эпексидирующих систем^{36,37,41,44,45}.

В других же условиях можно ожидать индуцированное oleфином гомолитическое разложение эпоксилирующего агента подобно тому, что наблюдается в случае пероксикислот^{3,6}. Так, например, можно интерпретировать результаты радикальных превращений в системе "олефин – $(\text{CH}_3)_3\text{COOH}$ – порфирилат железа"¹⁰² с зарождением цепи по схеме:



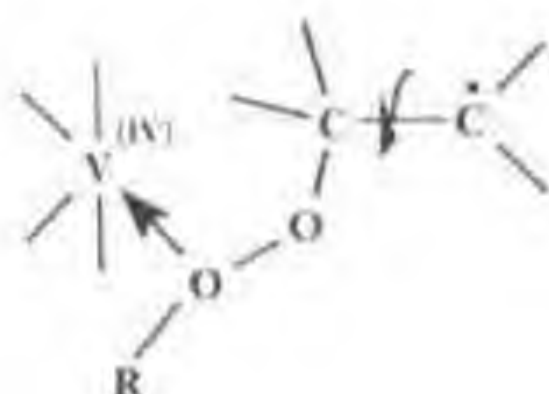
Далее продуцируется радикал ROO^\bullet , осуществляющий эпоксидование и более глубокие превращения субстрата (см. раздел 8.4.).

Возможность реакций:



показана с помощью дейтерированных субстратов – первичный кинетический изотопный эффект составлял соответственно 4,1 и 3,1⁴⁶.

Нарушение стереоспецифичности при эпоксидовании цис-алкенов в присутствии ванадиевого катализатора авторы⁹³ объясняли гомолитом связи V-O и образованием бирадикального интермедиата

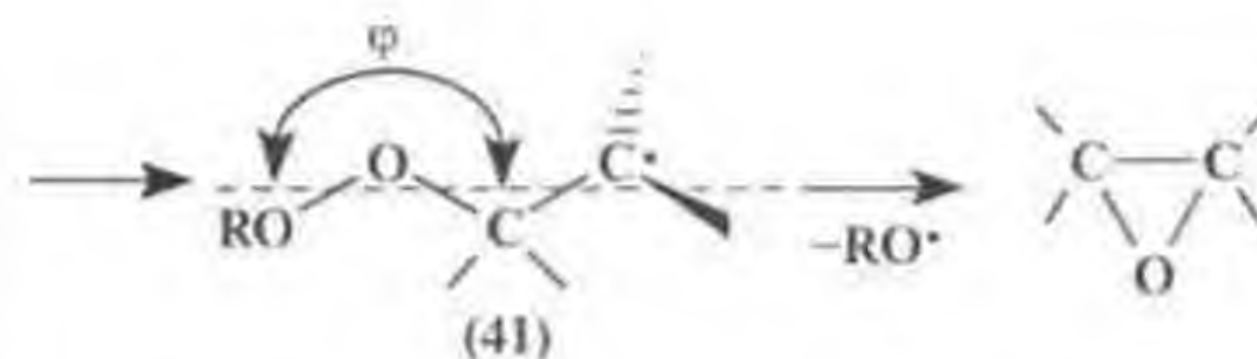
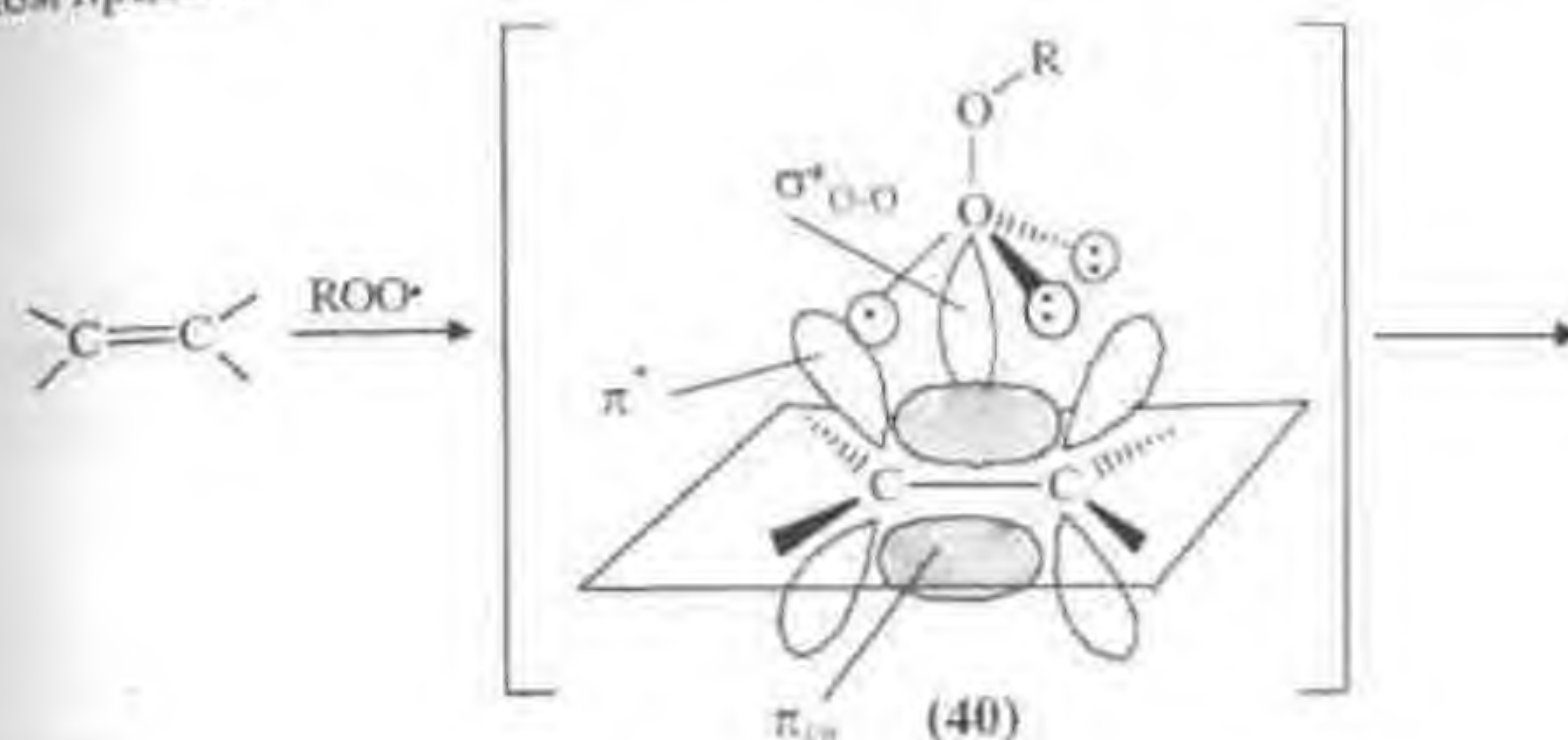


4.3. Алкилпероксидные радикалы (9)

ROO^\bullet – активные эпоксилирующие агенты в процессах прямого окисления алкенов кислородом воздуха^{7,27,34,35}. Оставляя за рамками настоящего обзора детальное рассмотрение этих сложных многостадийных процессов, отметим некоторые важные электронные и стереохимические закономерности эпоксилирующего действия (9).

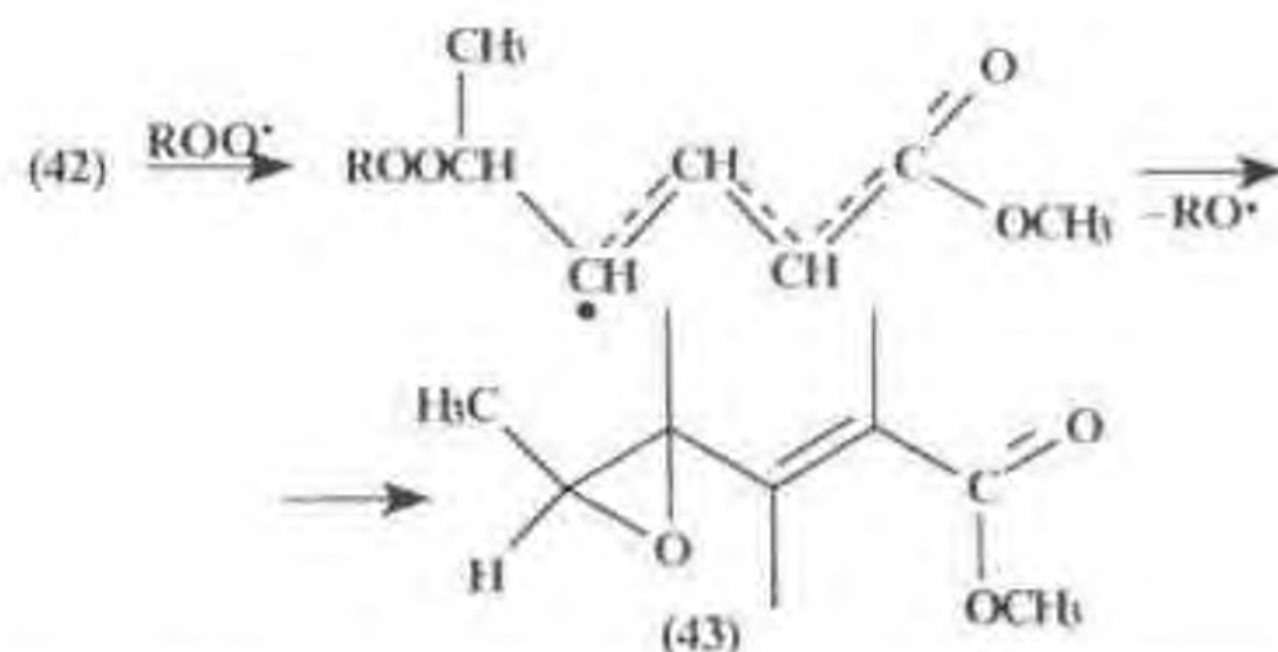
Общепринято, что реакция эпоксидования oleфинов радикалами

RO_2^\bullet протекает в две стадии. На первой стадии образуется β -пероксизамкильный радикал (41), который далее распадается с образованием оксирана и алкоксильного радикала (RO^\bullet). Естественно предположить, что образованию (41) предшествует столкновительный $\pi-\sigma^*_{\text{O-O}}$ комплекс (40), степень переноса электронной плотности в котором варьируется в определенном пределе:

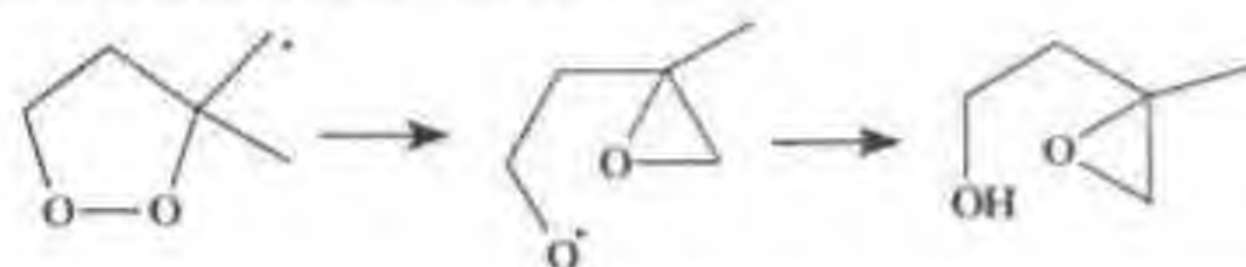


Радикалы (41) типа $\bullet\text{CH}_2-\text{CR}^1\text{R}^2-\text{OOC}(\text{CH}_3)_3$ ($\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{CH}_3$), способные распадаться с образованием оксирана по указанной выше схеме, синтезированы и зарегистрированы методом ЭПР при -70°C ³⁴.

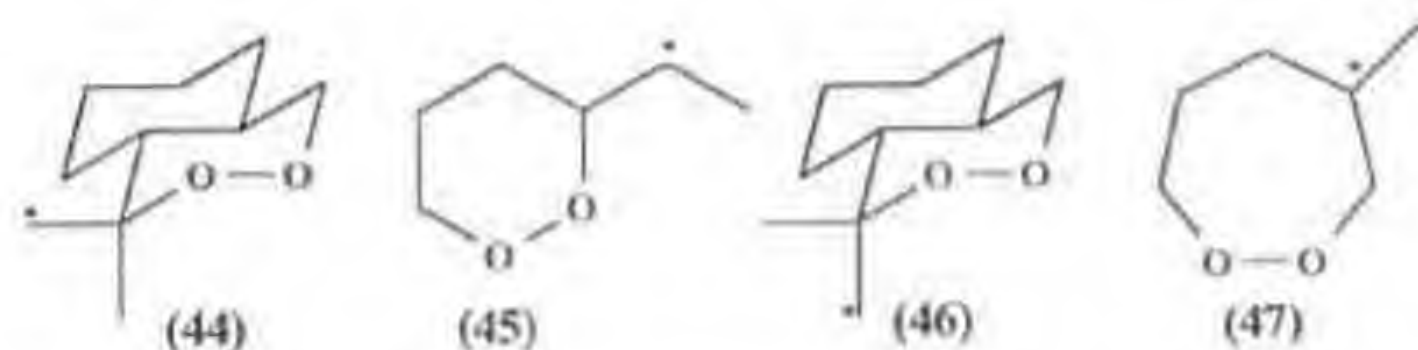
Постадийный механизм образования эпоксидного цикла приводит к тому, что реакции этого типа нестереоспецифичны. Соотношение транс-/цис-эпоксидов определяется относительной стабильностью двух возможных переходных состояний в стадии, предшествующей замыканию цикла. В соответствии с принципом Кёртина-Гаммета более предпочтительным оказывается состояние с трансонным расположением наиболее объемистых заместителей. Строго регио- и стереоселективно эпоксируются с образованием промежуточных алкил- и анилпероксидрадикалов сопряженные диены и диеновые эфиры¹⁰⁶ при воздействии на них кислорода воздуха. Например, метилсорбат (42) образует исключительно E,E-эпоксид (43).



Важная стереохимическая закономерность установлена на примере образования эпоксициклопропанов⁹⁷ по схеме:

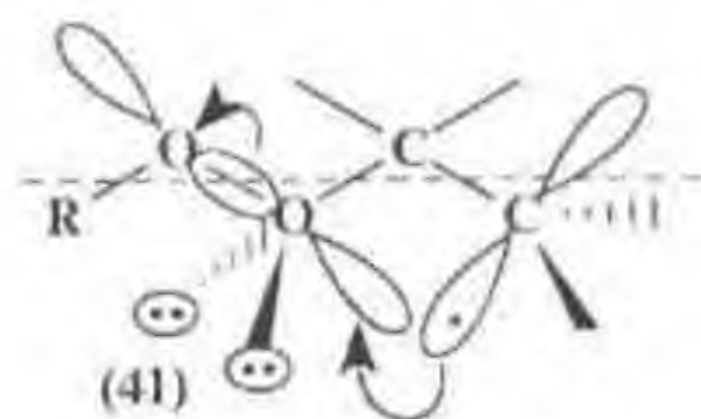


Оказалось, что замыкание эпексидного цикла осуществляется лишь в радикалах (44), (45), а не их изомерах (46), (47):

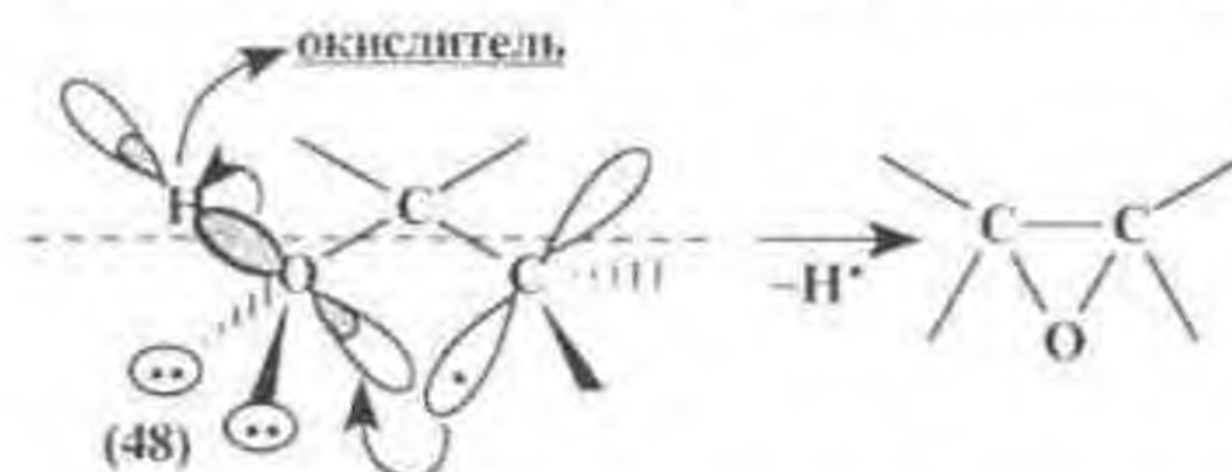


Из этих данных следует, что диэдральный угол ϕ в (41) близок к 180° .

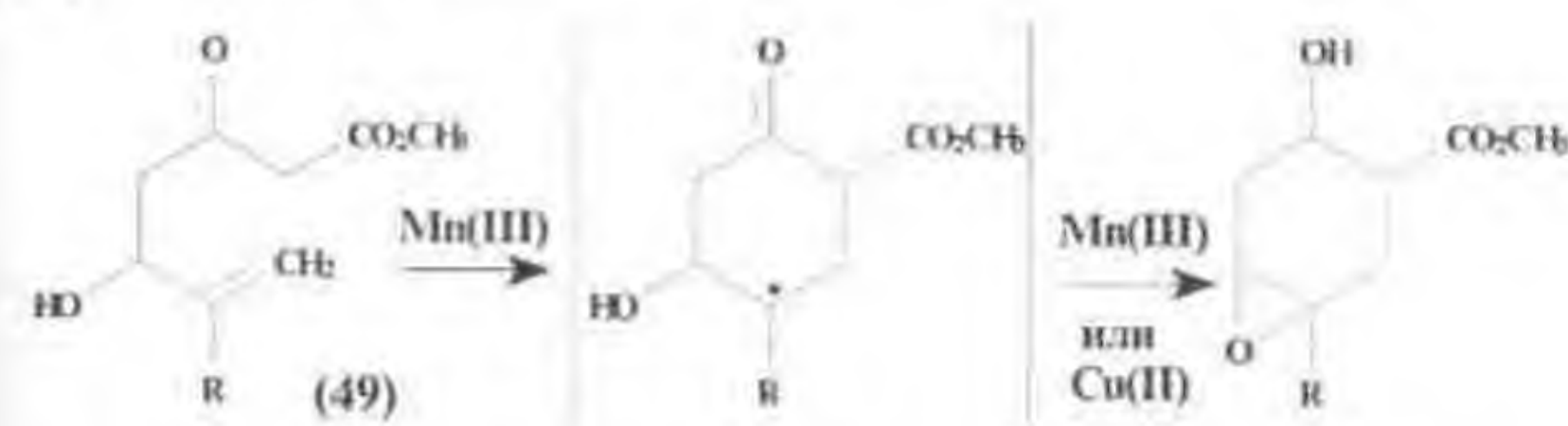
Орбитальное рассмотрение в рамках метода ВС позволяет заключить, что циклообразование в β -пероксиалкильном радикале (41) является результатом атаки неспаренного электрона на $\sigma_{\text{пер. O-O}}^*$ орбиталь:



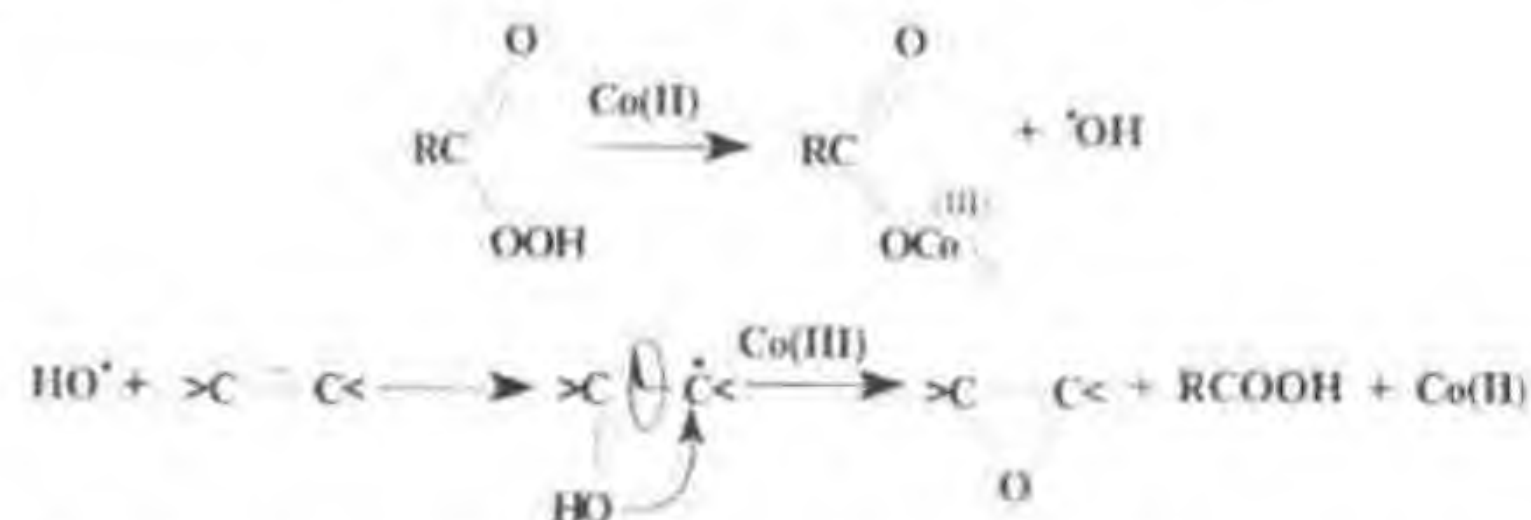
Аналогично можно представить замыкание эпексидного цикла при окислении переходными металлами β -гидроксиалкилов (48)



Такие радикалы генерируются при декарбоксилировании β -гидроксикислот в присутствии тетраацетата свинца или окислении β -кетозфира (49) триацетатом марганца⁹⁸:

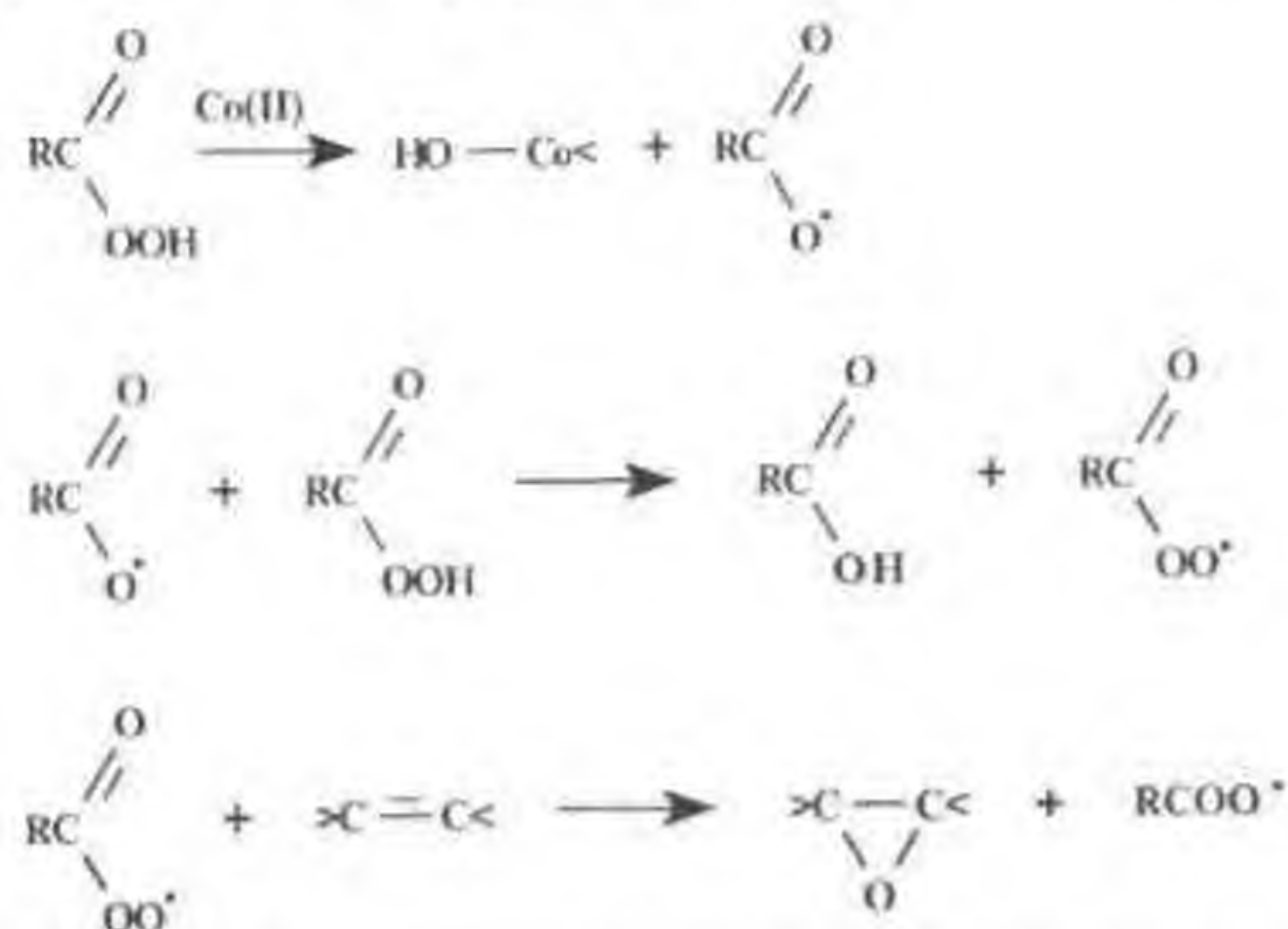


По данным⁹⁹ β -гидроксиалкилрадикал образуется при эпексидировании олефина пероксикислотой в присутствии Co(II) . Предполагалось, что в этих условиях наряду с обычным молекулярным механизмом эпексидирования реализуется и путь, связанный с односторонним расщеплением пероксидной связи, о чём свидетельствует частичная потеря реакцией стереоспецифичности:

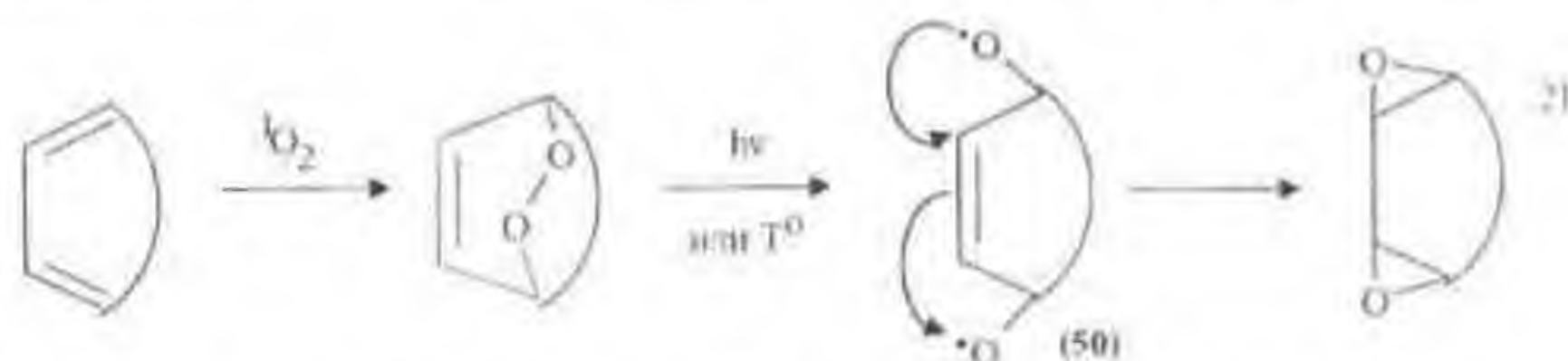


Такой ход процесса не согласуется, однако, с общей закономерностью, наблюдаемой в гомолитических реакциях: при гомолитическом расщеплении реагента из двух возможных радикалов кинетически самостоятельным оста-

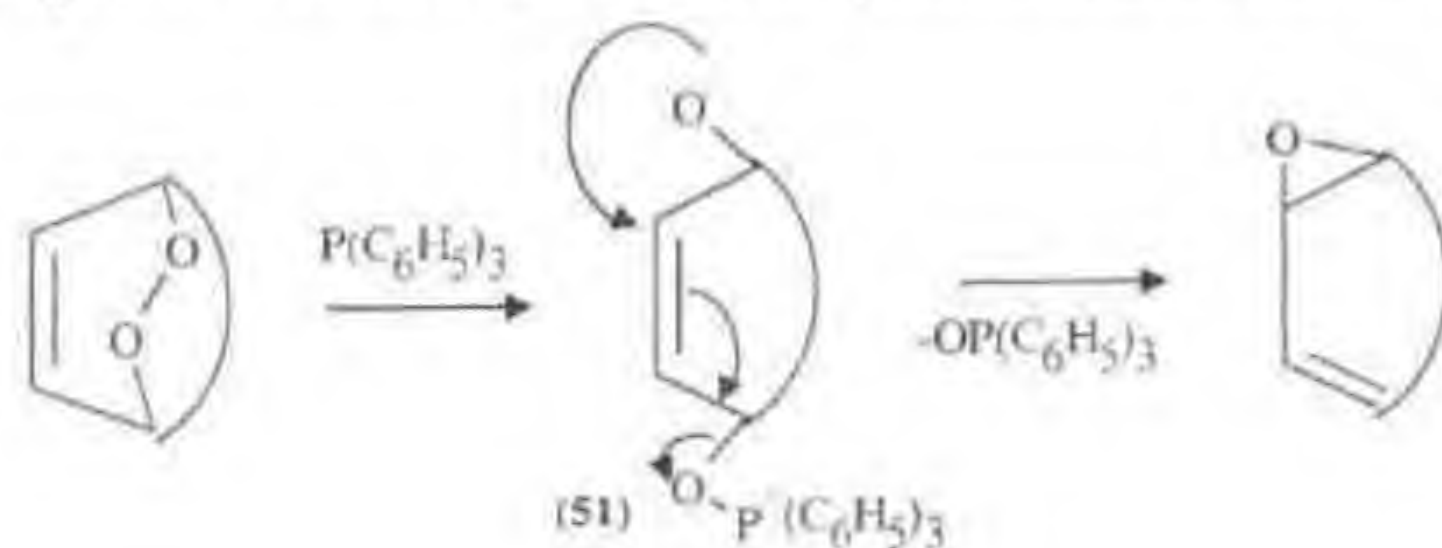
ётся более стабильный. С таких позиций более предпочтительным представляется следующий механизм превращений:



Замыкание эпексидного цикла по схеме радикального замещения осуществляется и в α -алкенилоксильных радикалах типа (50) – продуктах фото- или термической изомеризации эндо-пероксидов, получаемых оксигенированием циклических 1,3-диенов синглетным кислородом¹⁰⁰:

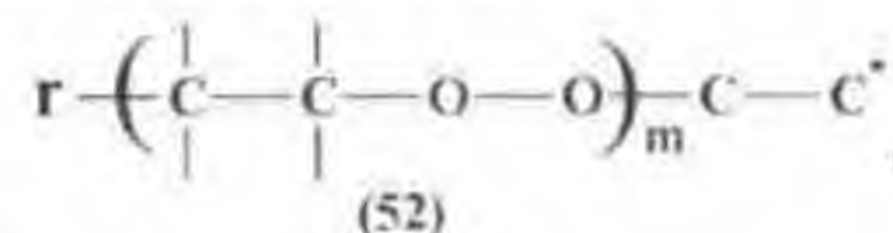


В этой же работе показан и аналог (50) гетеролитического типа (51):



Таким образом, можно сделать важное теоретическое обобщение, которое далее будет использовано для прогнозирования хода некоторых реакций эпексидирования – в интермедиатах радикального (41), (48), (50), (52), (55) и гетеролитического (10), (15), (39) типов соблюдается одно и то же стереоэлектронное условие замыкания оксиранового цикла, а именно – копланарность орбитали с одним или двумя электронами и перекрывающейся с ней разрыхляющей $\sigma^*_{\text{C-C}}$, $\sigma^*_{\text{O-O}}$, $\sigma^*_{\text{H-O}}$ или $\pi^*_{\text{C-C}}$ орбиталями.

Вариантом радикала (41), ответственного за образование оксирана, является полимерный пероксидный радикал (52)



где Γ – ROO^{\bullet} , RO^{\bullet} , или радикал – производный инициатора, ведущий цепь сополимеризации алкена и кислорода¹⁰. В зависимости от длины цепи, при её распаде могут образовываться оксираны либо их смесь с карбонильными соединениями ($>\text{C}=\text{O}$) с регенерацией радикала Γ^{\bullet} .

В ряде работ¹⁰²⁻¹⁰⁵, связанных с окислением олефинов кислородом воздуха, показано, что реакция может протекать в условиях полного или существенного подавления процесса образования алкилгидропероксидов. Об этом свидетельствует отсутствие в реакционной смеси продуктов – производных радикалов RO^{\bullet} и высокий (значительно более 50%) выход оксиранов.

Полученные результаты исследований укладываются в представленную выше концепцию эпексидирования олефинов с образованием полипероксидных интермедиатов (52). В этом случае цепной процесс начинает молекула $^3\text{O}_2$ либо инициатор.

Закономерности этого процесса до конца не выяснены^{101, 106}. В разделе 9 нами предпринята попытка теоретического рассмотрения возможных вариантов распада олигомерных пероксидных цепей с учетом спиновой ориентации неспаренных электронов, что позволило установить связь между длиной цепей и природой конечных продуктов.

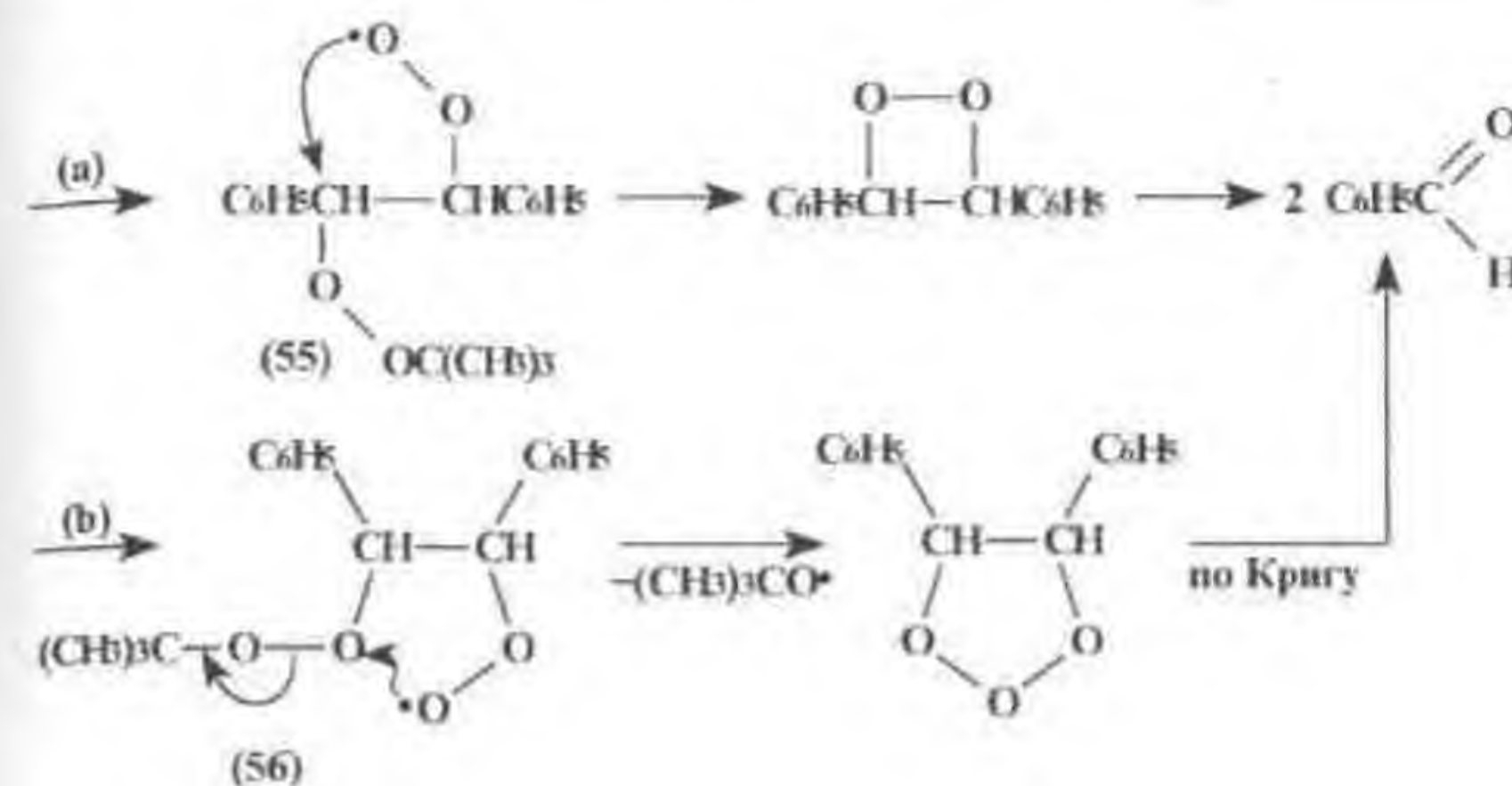
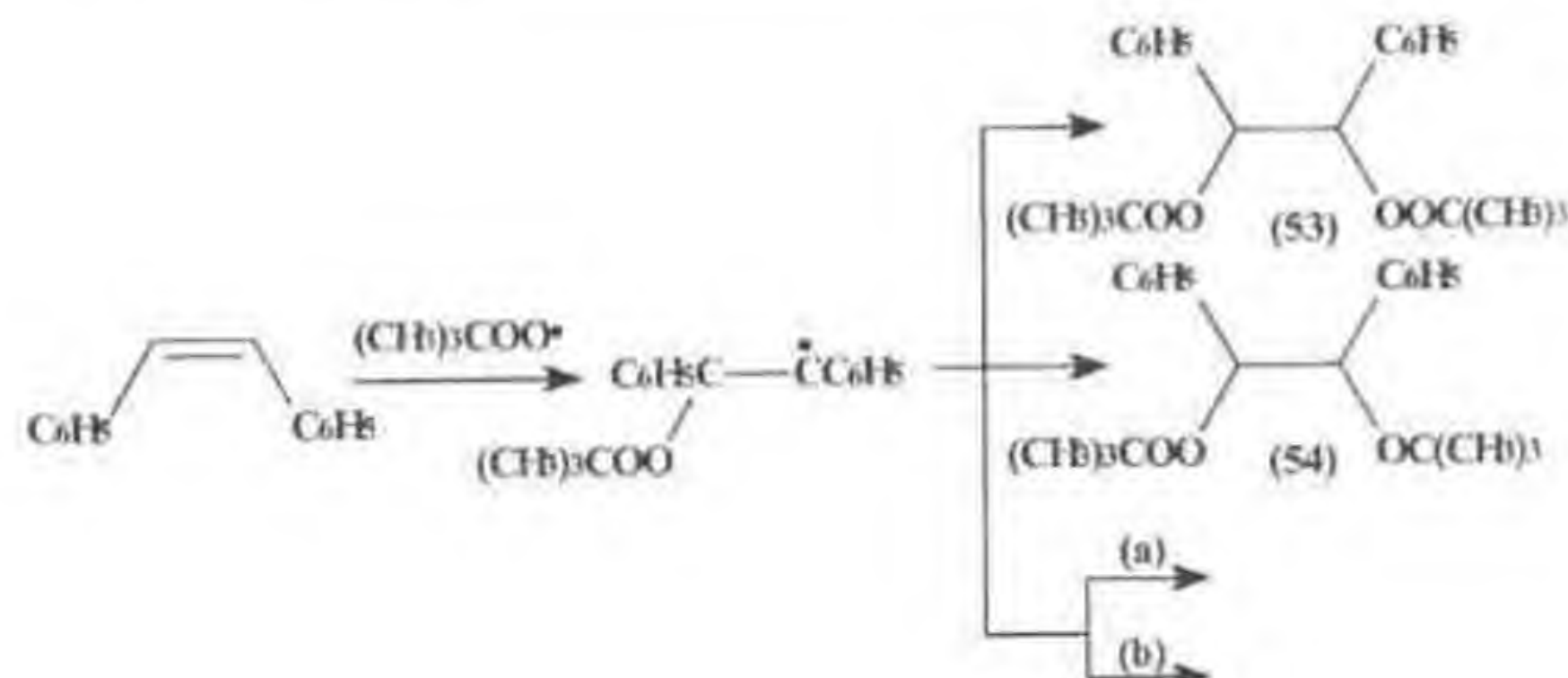
Радикалы ROO^{\bullet} образуются не только в условиях окисления углеводородов кислородом, но и при каталитическом эпексидировании алкенов алкилгидропероксидами. Особенно велика вероятность гомолитических превращений при использовании в качестве катализаторов соединений переходных металлов, склонных к одноэлектронным переносам (Cr, Co, Fe, Mn).

Комплекс Co(II) продуцирует радикал трет- $\text{C}_4\text{H}_9\text{OO}^\bullet$ в реакции эпексидирования соответствующим гидропероксидом норборнена¹⁰⁸. Порфирины и N,N-бис(салицилиден)этилендиаминотетракарбонаты марганца также вызывают гомолитический разрыв пероксидной связи в алкилпероксидах с последующим образованием ROO^\bullet , что фиксируется, например, при окислении циклогексена по образованию трет-бутилпероксициклогексена¹⁰⁹. Ингибитор (ионол) подавляет радикальные процессы.

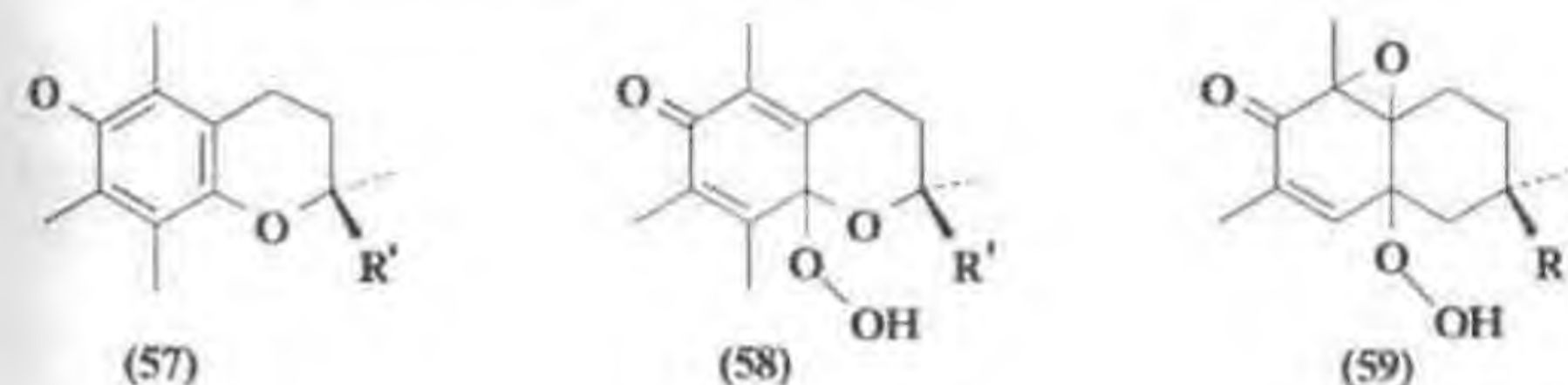
Поскольку алкилгидропероксиды способны разлагаться и обогащать реакционную смесь кислородом, окислительная система "ROOH-Kat- O_2 -алкен" становится источником сложной гаммы гомо- и гетеролитических превращений.

Так, авторы⁹² полагают, что основной вклад в реакцию эпексидирования цис-стильбена трет-бутилгидропероксидом в присутствии порфиринов железа(III) вносит радикал ROO^\bullet , образующийся в результате окисления ROOH оксопорфиринами – $(\text{Порф.})\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})$ или $(^*\text{Порф.})\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{X})$.

В пользу такого вывода свидетельствует потеря реакцией стереоспецифичности, в то время как замена ROOH нодозилбензолом делают её стереоспецифичной. Трет-бутилпероксидный радикал обнаруживает себя по продуктам трансформации β -пероксиалкильного радикала, способного, с одной стороны, рекомбинироваться с радикалами с образованием (53), (54), а с другой – подвергнуться более глубокому окислению за счёт захвата молекулы $^3\text{O}_2$. В последнем случае возможно образование бензальдегида через стадию замыкания цикла диоксэтана (55) или триоксолана (мольбозонида) (56).

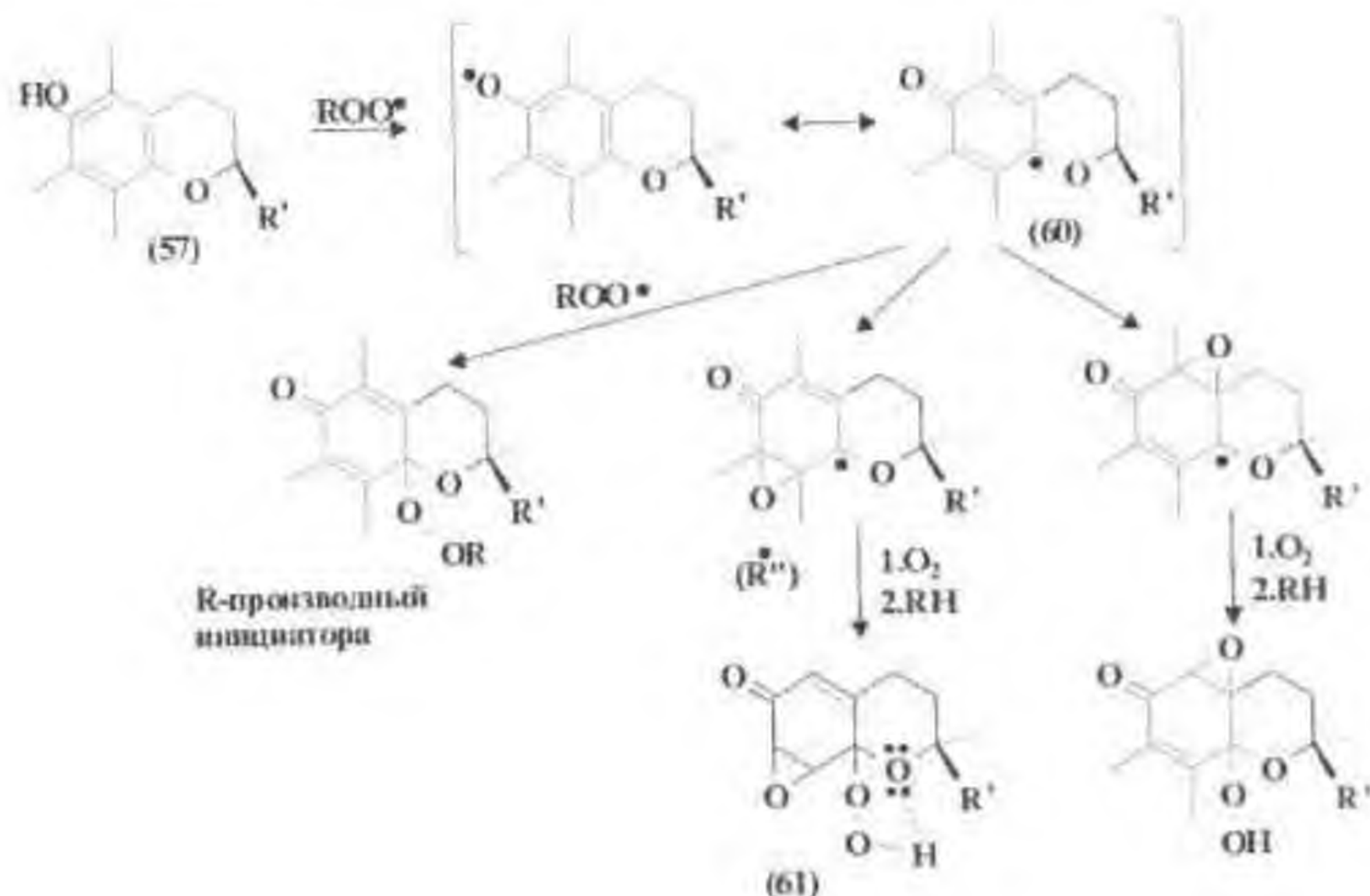


Как будет показано далее (п. 8.1.), более предпочтительным представляется путь (b). Сложность расшифровки механизма в таких многофакторных системах видна на примере окисления биологического антиоксиданта – витамина E (D- α -токоферола) (57)^{109,110}. По данным¹⁰⁹ трет-бутилпероксидный радикал окисляет (57) в эпексидгидропероксид (59) с образованием в качестве интермедиата гидропероксида (58).

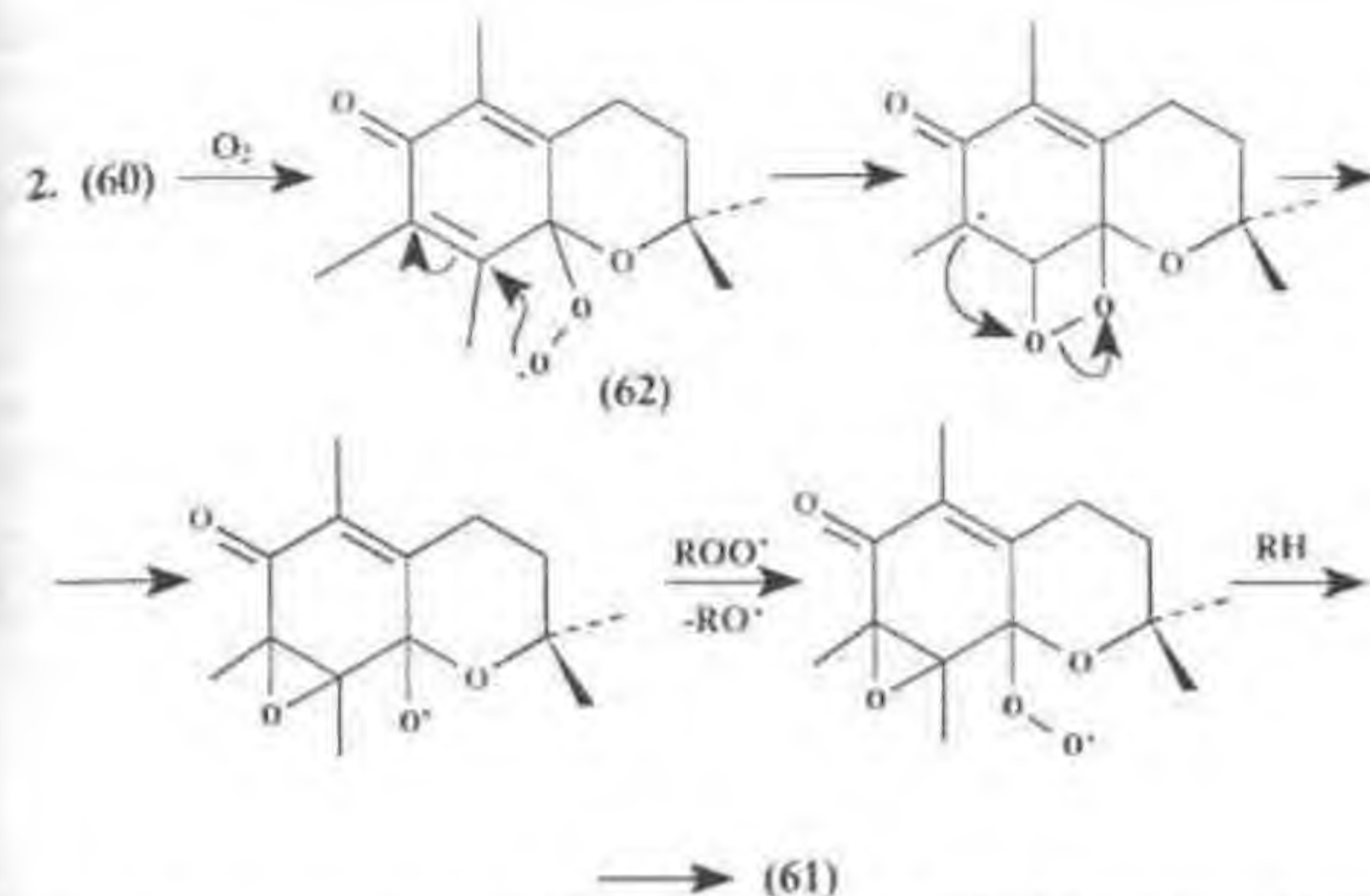
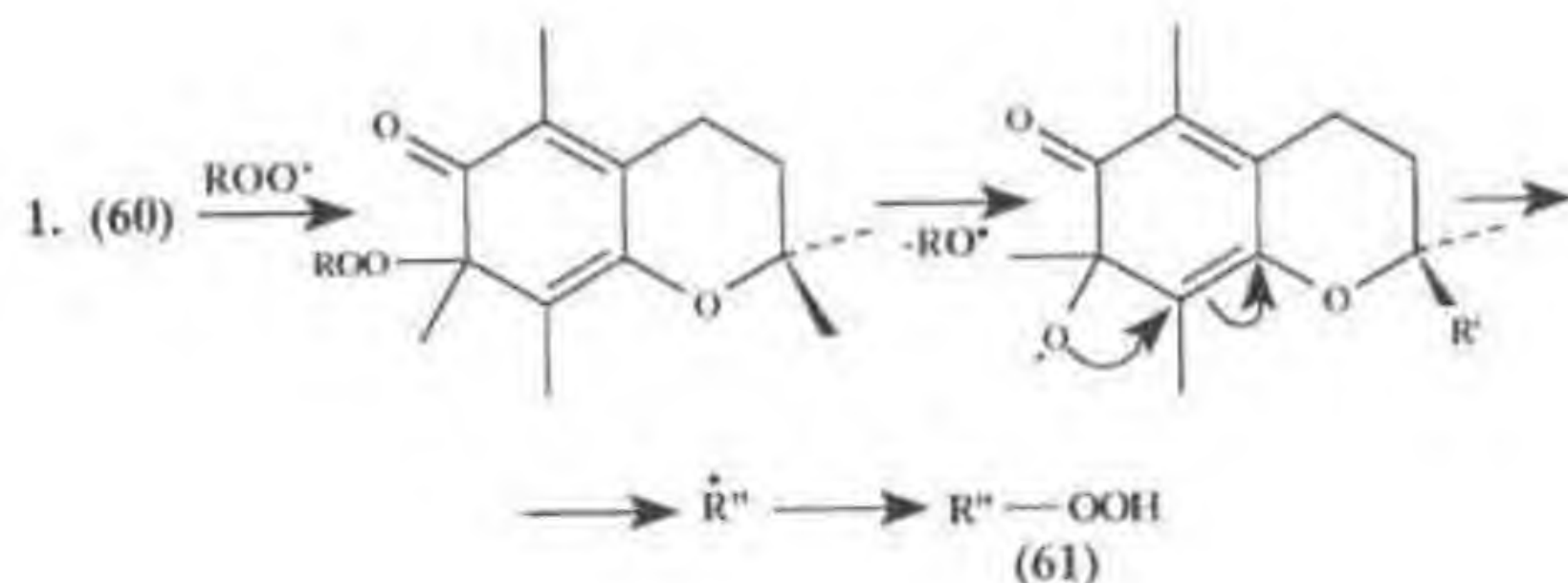


В условиях же окисления (57) радикалами, продуцируемыми термоллизом азобис-2,4-диметилвалеронитрила в насыщенном кислороде ацетонитриле, гидропероксид (58) образуется в малых количествах и по кинетическим признакам не является промежуточным продуктом¹¹⁰.

Высказано предположение, что реакция протекает по схеме:



Механизм введения эпексидного цикла в этом случае неясен. С позиций представленных выше стереоэлектронных условий замыкания эпексидного цикла и с учетом того факта, что образование бирадикала на стадии эпексидирования ($ROO^\bullet + (60)$) невыгодно, заслуживают внимания следующие версии:



Механизм эпексидирования (62), предполагающий образование алкенильного перексидного радикала, аналогичен (15) и вероятен при условии либо показанного выше диспропорционирования радикалов, либо обменного взаимодействия



смещенного в сторону более стабильного гидропероксида (образование внутримолекулярной водородной связи - стабилизирующий фактор).

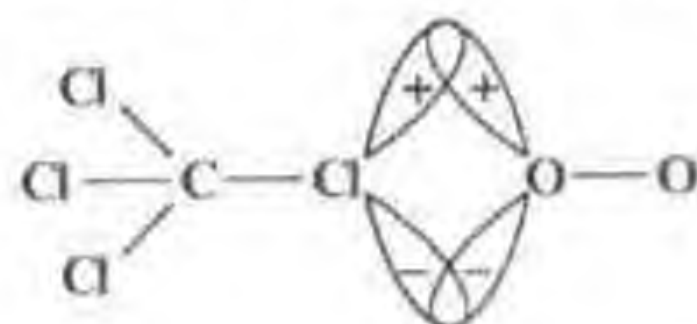
Радикалы ROO^\bullet , как сильные окислители, способны передавать внешний перексидный кислород не только олефину, но и другому нуклеофилу, в частности $ROON :B$ (:B - основание, основной растворитель) (см. раздел 3.). К такому же результату приводит и рекомбинация двух радикалов ROO^\bullet ^{111,112} или ROO^\bullet с супероксид-ионом¹¹².

Установлено, что эпексидирующей способностью в мягких условиях обладают радикалы, образующиеся на основе супероксид-иона (O_2^\bullet) и полигалогеналканов (CCl_4 , $CHCl_3$, F_3CCl , $C_6H_5CCl_2$, $Cl_2C=CCl_2$ и др.)^{113,114}, обладающих гомолитически подвижным галогеном.

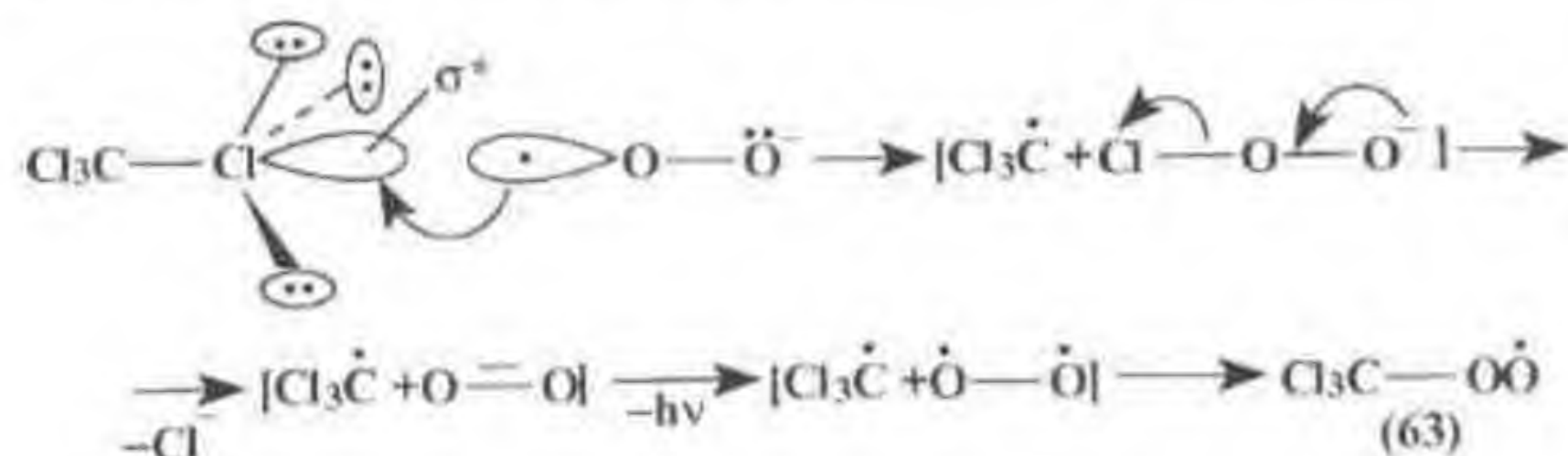
Так, при обработке CCl_4 супероксидом калия в ацетонитриле в присутствии катализатора межфазного переноса в качестве такого радикала выступает Cl_2COO^\bullet . Радикальный характер процесса подтверждается поте-

рей стереоспецифичности — *цис*-стильбен образует, в основном, *транс*-эпистильбен-оксид. Добавки, превращающие $\text{Cl}_2\text{COO}^\bullet$ в анион, ингибируют эпексидирование. Наряду с эпоксидами параллельно (а не последовательно) образуются продукты полного расщепления алкенов по двойной связи. Например, при окислении α -метилстирола наряду с эпоксидом (73%) образуется 19% ацетофенона, причём максимум выхода последнего достигается гораздо раньше, чем эпоксида. Как показано отдельными опытами, сам эпоксид в ацетофенон в условиях опыта не превращается. Интересно отметить, что α -метилстирол окисляется легче в эквимолекулярной смеси со стиролом, чем в чистом виде, хотя он более нуклеофилен.

Высказано предположение^[13], что радикал $\text{Cl}_2\text{COO}^\bullet$ генерируется при распаде комплекса, образованного за счёт перекрывания частично заполненной разрыхляющей орбитали O_2^\bullet с вакантной $3d$ -орбиталью атома хлора



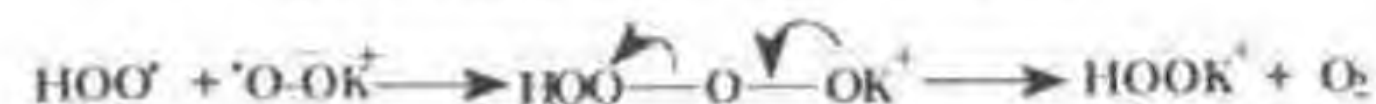
По нашему мнению, механизм процесса обусловлен способностью супероксид-иона инициировать радикальный распад полигалогеналканов с образованием синглетного кислорода.



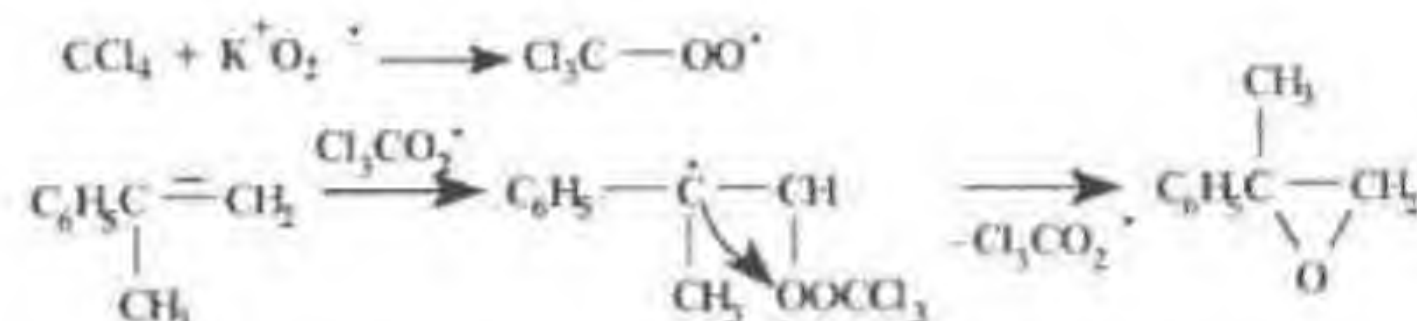
Независимость выхода эпоксида от концентрации $^3\text{O}_2$ свидетельствует в пользу образования $\text{Cl}_2\text{COO}^\bullet$ в клетке растворителя на основе супероксид-аниона.

Механизм образования синглетного кислорода с участием супероксида калия дискутируется в литературе (см. ссылки в^[12]). Представленный выше вариант, по-видимому, доминирует в присутствии полигалогенидов.

хотя он не исключает при изменении условий (соотношения и растворимости реагентов, температуры и т.д.) и понижении активности галогенида калия возможности диспропорционирования KO_2 в присутствии избытка воды^[13]



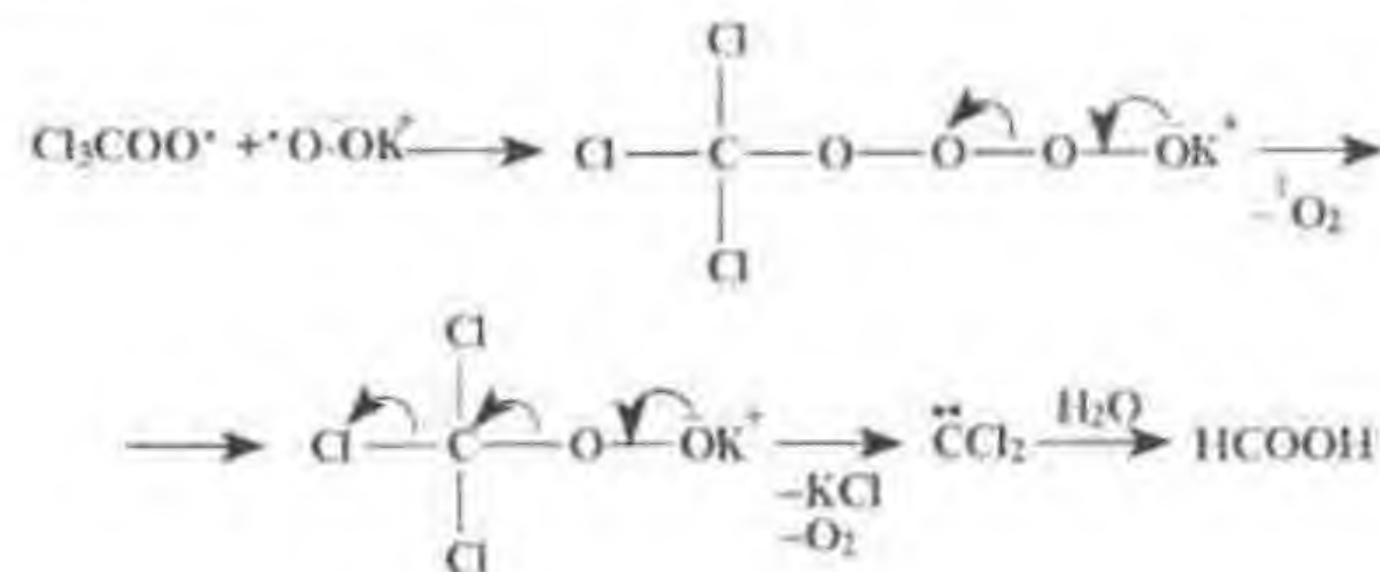
Механизм образования радикалов типа (63) может служить ключом к пониманию ряда реакций сопряжённого окисления полигалогенидов и олефинов супероксидом калия. Например, при окислении α -метилстирола и 1,1-дифенилэтилендихлорида можно предвидеть образование следующих продуктов:



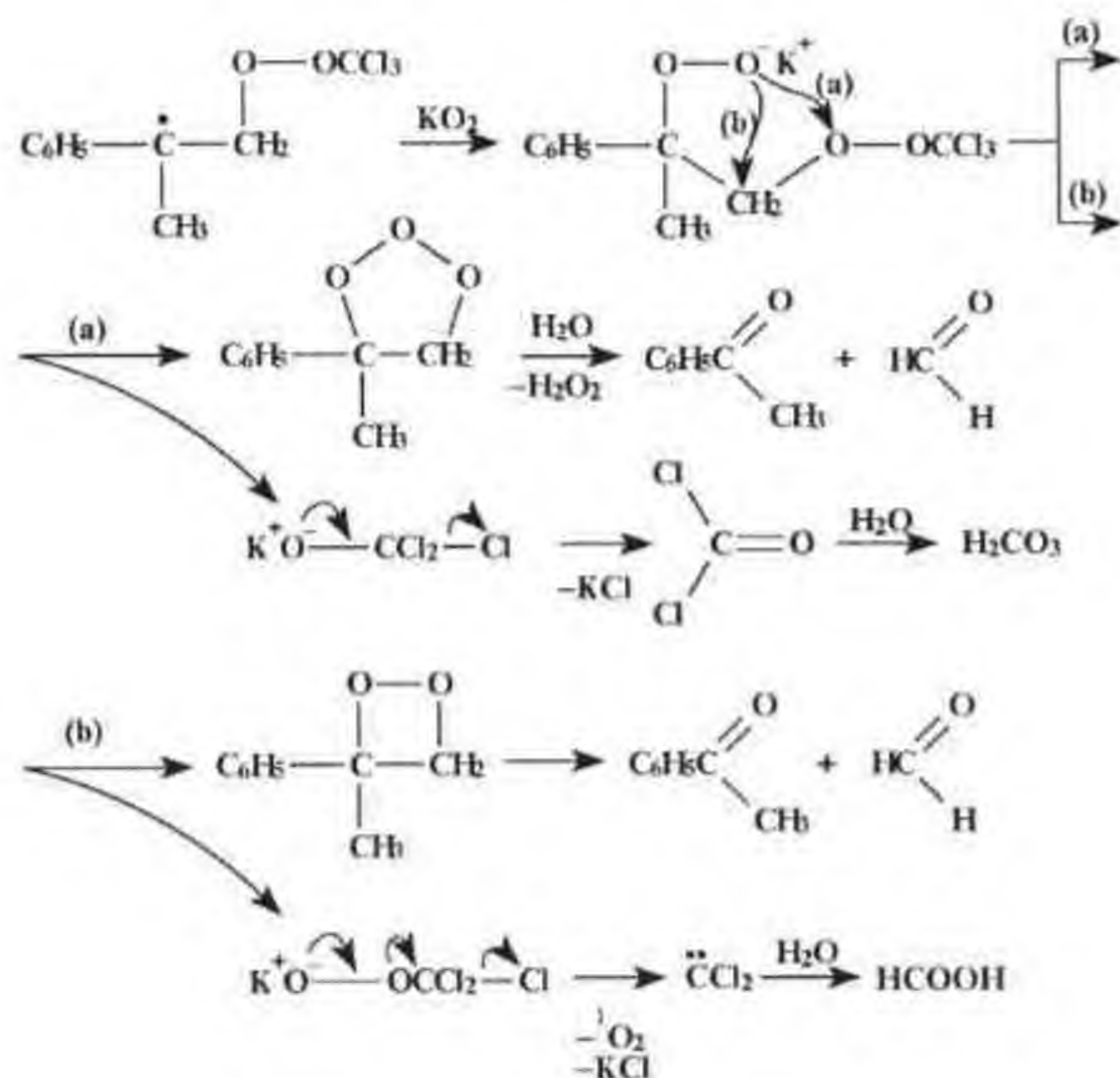
Образующийся в реакции эпексидирования радикал $\text{Cl}_2\text{CO}^\bullet$, по-видимому, нейтрализуется избытком KO_2 :



Подобным образом может расходоваться и эпексидирующий радикал $\text{Cl}_2\text{COO}^\bullet$:

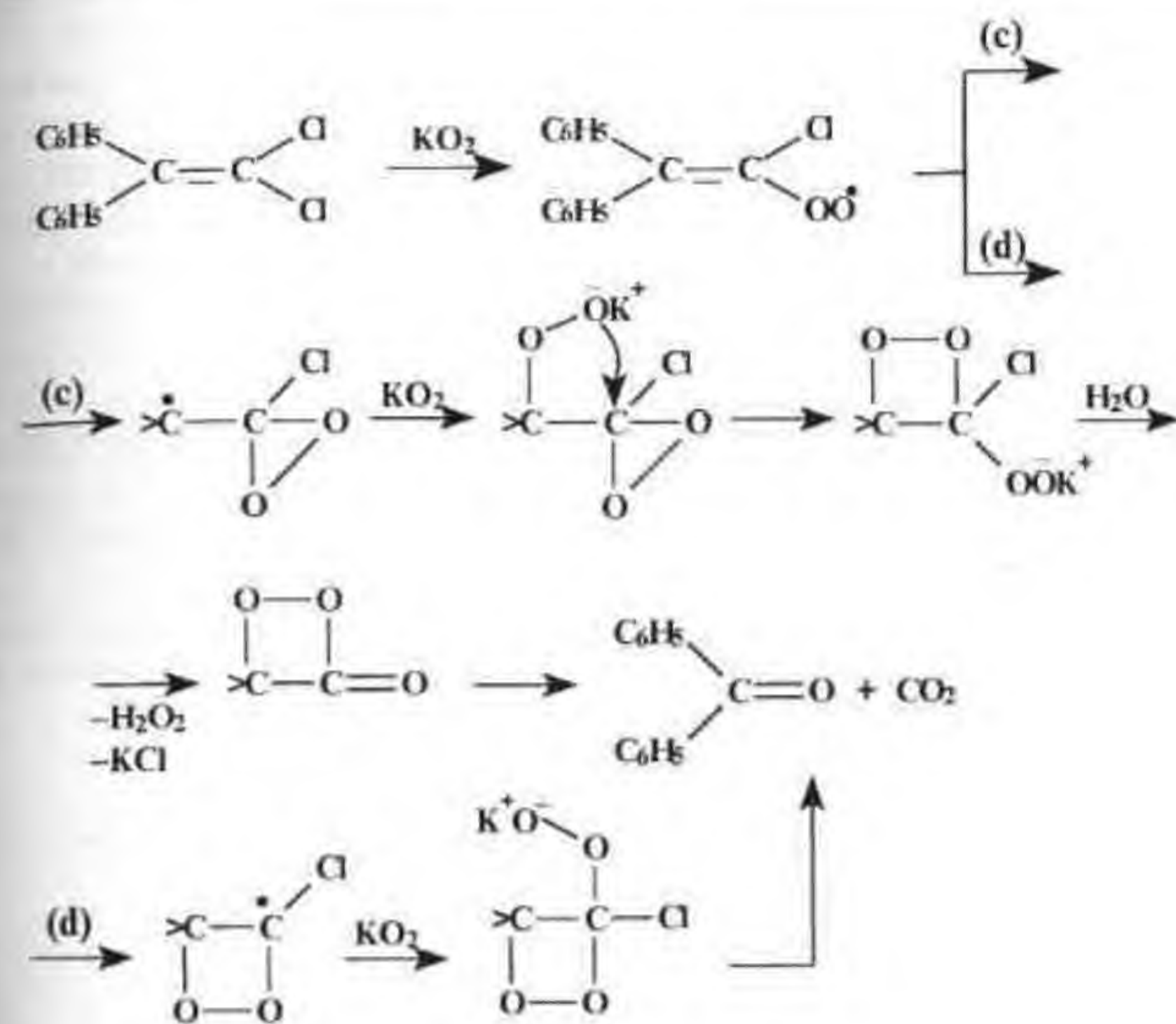


Более глубокое окисление с полным расщеплением олефиновой связи связано с затратой ещё одной молекулы KO_2 . При этом возникает вопрос о том, каким путём образуется оксосоединения — через триоксолан и далее интермедиаты Крита (a) или через диоксэтан (b):



Путь (a) является результатом передачи кислорода пероксидной группировкой R-O-O-R пероксидальскому аниону по аналогии с самоокислением пероксидных соединений (см. п. 3) и представляется более вероятным, чем механизм (b), предполагающий реализацию нуклеофильного замещения с образованием напряжённого диоксэтанового цикла.

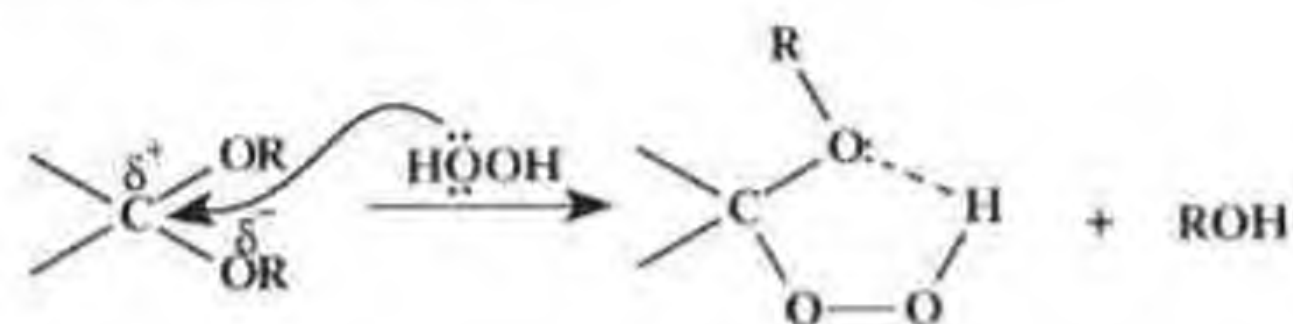
Если полигалогенид включает в себе олефиновую связь, то реакция может осложняться циклизацией промежуточного пероксидного радикала:



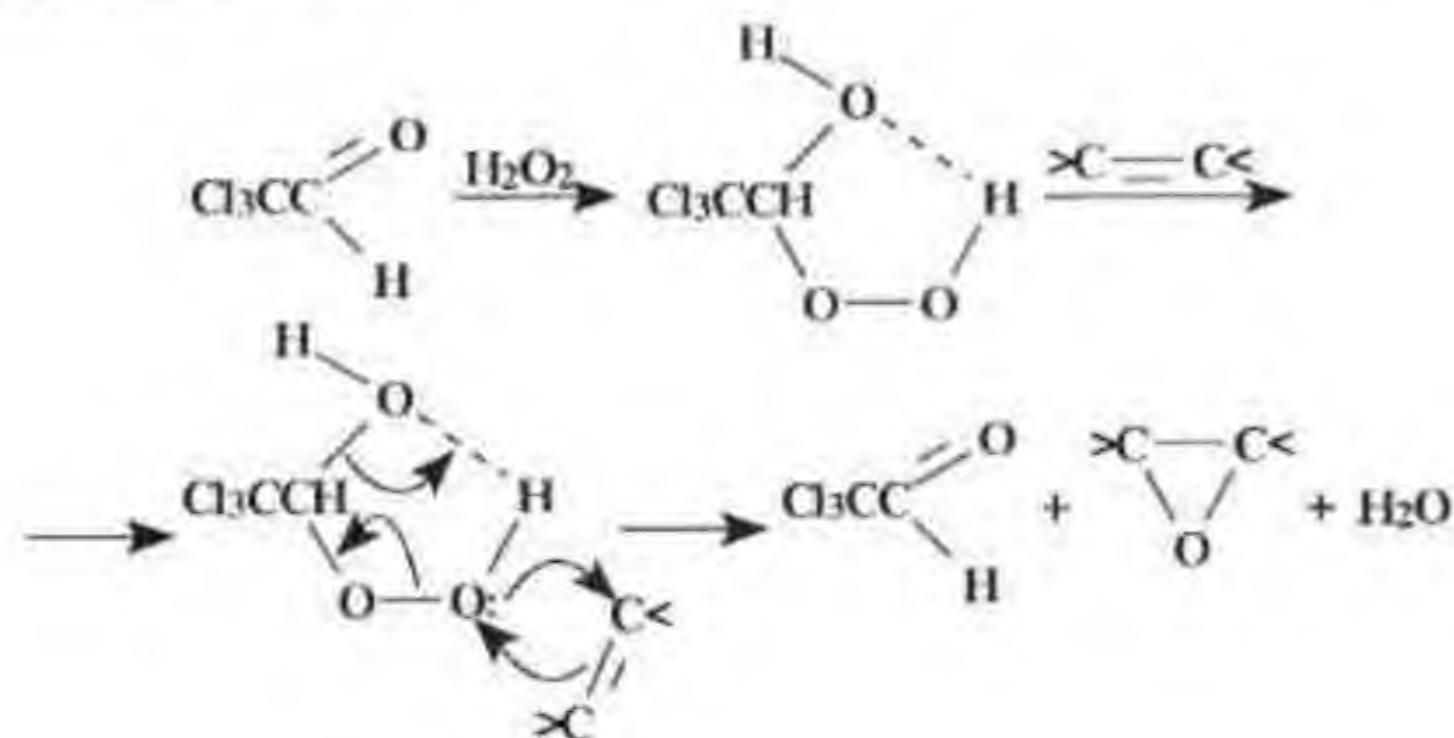
В полном соответствии с предложенным механизмом находится образование в качестве главных продуктов бензофенона (при окислении 1,1-дифенилэтилендихлорида¹¹³), α -оксида и ацетофенона (при окислении α -метилстирола¹¹⁴).

5. ГИДРОПЕРОКСИДЫ, АКТИВИРОВАННЫЕ АКЦЕПТОРНЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ

Введение акцепторного заместителя в алкильный фрагмент ROOH понижает энергию разрыва пероксидной связи и стабилизирует на стадии передачи активного кислорода уходящий анион. Это создаёт предпосылки для эпексидирования ими олефинов без металлокомплексного катализа. Так, ацетали, кетали и ортоэфир при взаимодействии с 90%-ным пероксидом водорода образуют по механизму S_N ряд геминальных алкоксигидропероксидов, эпексидирующих олефины^{36,48,116,117}.



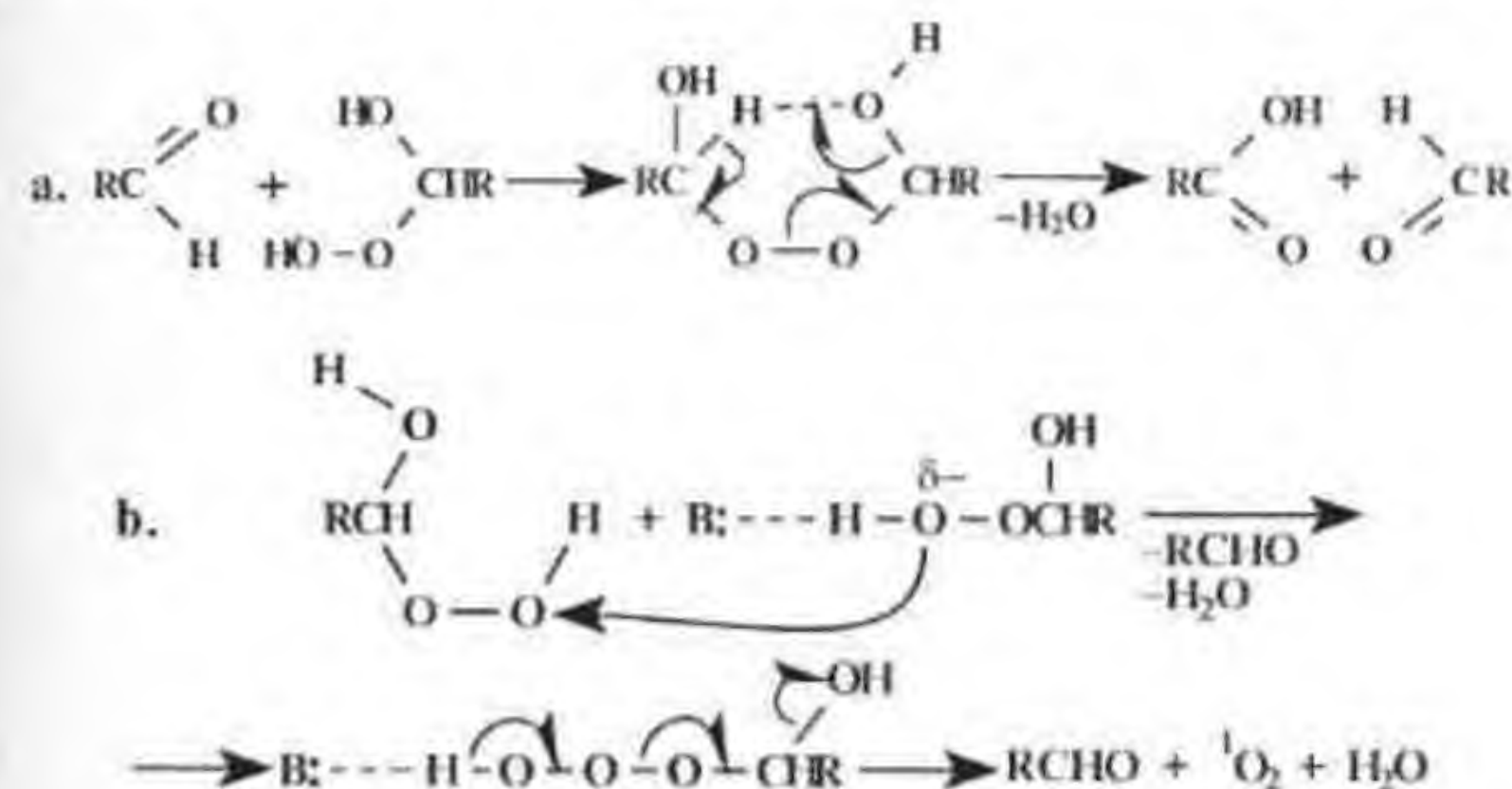
В качестве переносчиков активного кислорода представляют интерес кетоны и альдегиды, присоединяющие в присутствии слабоосновных катализаторов (Na_2HPO_4 , Na_2CO_3) пероксид водорода с образованием гидрокси-гидропероксидов^{6,17,118-120}.



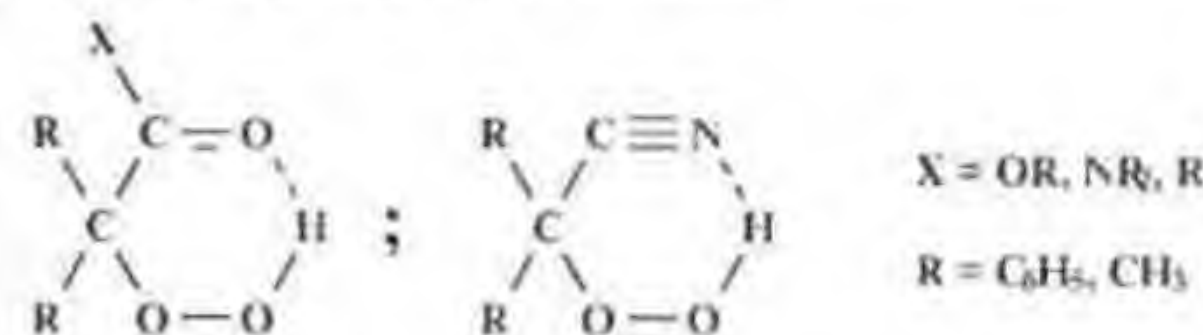
На стадии передачи активного кислорода оксосоединения восстанавливаются, что позволяет использовать их в каталитических количествах. Для эпексидирования олефинов использовались тетрачлор-¹¹⁸, гексахлор-, гексафторацетоны^{48,119,120}, хлораль, бензони, ацетофенон, ацетоуксусный эфир, глюкоза и др.³⁷

Наиболее сильные реагенты, полученные на основе гексафторацетона и хлорала, сравнимы по силе с пероксиуксусной кислотой. Характерно, что гидропероксид, образующийся на основе хлорала, превосходит по силе аддукт гексахлорацетона, указывая на то, что структурные особенности реагента и связанные с ним сольватационные эффекты могут превалировать над электронными. В ряде случаев скорость реакции контролируется диффузионным фактором.

Реакция эпексидирования в присутствии оснований сопровождается окислением альдегидной группы в карбоксильную (а), что показано на примере глюкозы, и гетеролитическим разложением гидропероксидного агента (b)



Эпексидирующими агентами являются α -гидропероксиды кетонов, сложных эфиров, нитрилов и амидов^{115,120}, образующиеся при их автоокислении в присутствии третбутилата калия¹²¹.

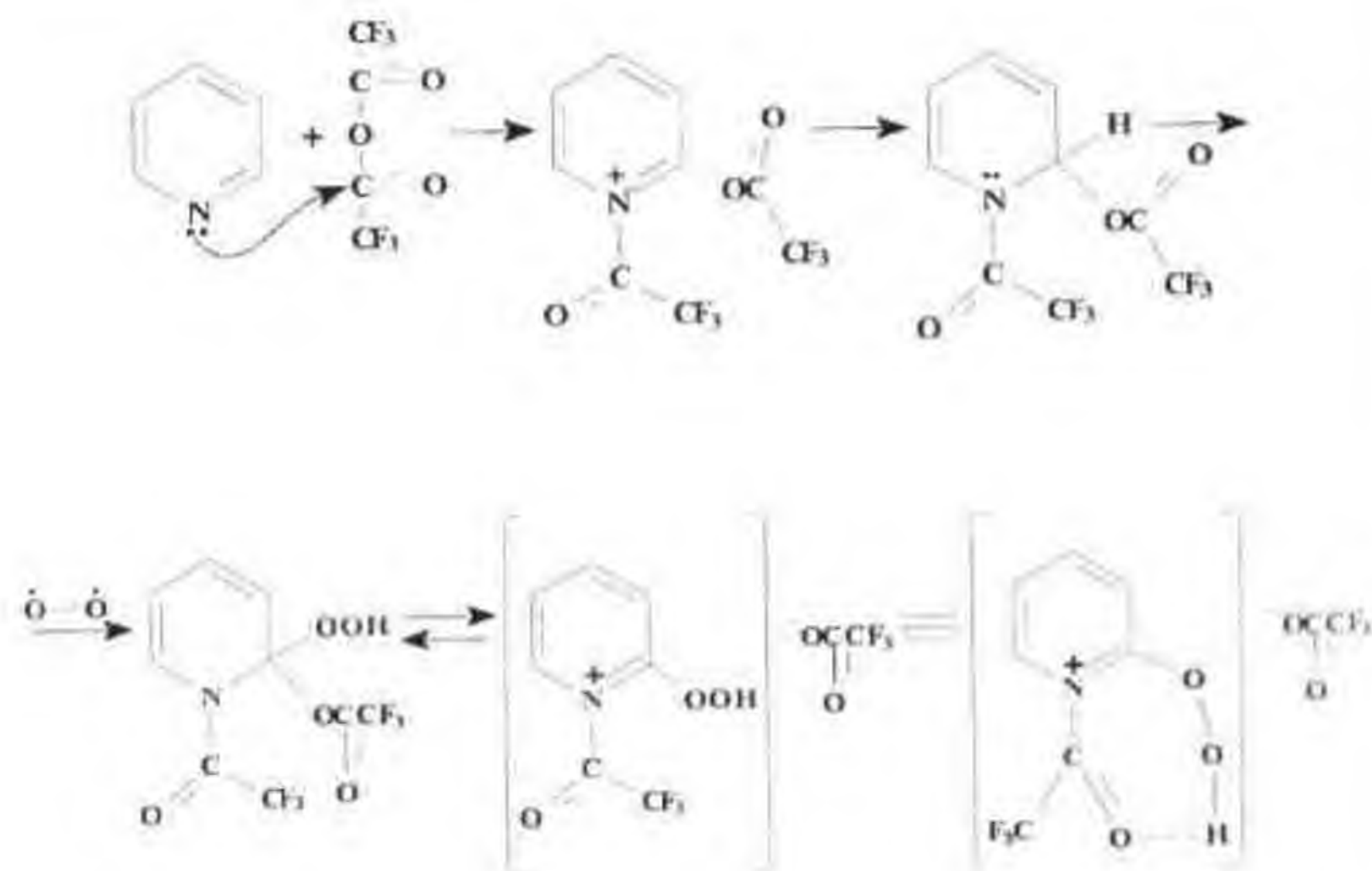


Действие этих реагентов на олефины стереоспецифично – 2-циклогексенон образует преимущественно син-эпоксиспирт. Однако в отличие от пероксикислот α -гидропероксид эфира окисляет транс-стильбен легче, чем цис-стильбен, а транс- β -метилстирол – легче циклогексена. Селективность реагента значительно уменьшается при замене хлороформа, как растворителя, на бензол.

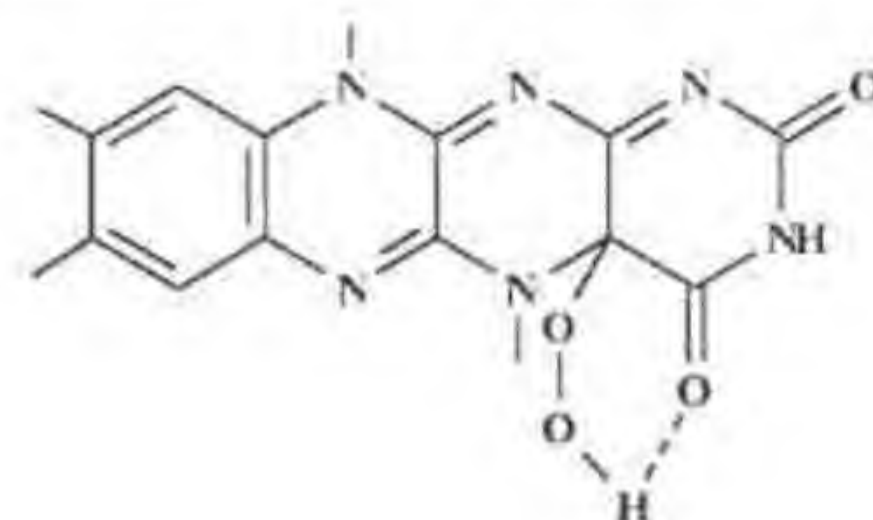
Подобно карбонильной группе кетонов ведёт себя в присутствии пероксида водорода азометиновая группа солей пиридиния и шиффовых оснований⁶, однако выход оксиранов при этом не высок (3–45%).

Оригинальная эпоксидирующая система "пиридин-трифторуксусный ангидрид- O_2 " описана в работах^{122,123}. В качестве эпоксидирующего интермедиата, по мнению авторов, служит продукт присоединения гидропероксид-аниона по карбонильной группе трифторуксусного ангидрида

Не исключено, однако, что эпоксидирующей способностью обладают промежуточные гидропероксиды:



К разряду гидропероксидов, активированных акцепторными заместителями и способных эпоксидировать олефины, можно отнести 4 α -флавиногидропероксиды (4 α -ФГП), содержащиеся в природных монооксигеназах^{118,124}



Об их окислительной способности в сравнении с другими гидропероксидами можно судить по относительным скоростям окисления (л·моль⁻¹·с⁻¹) нодид-аниона

4 α -ФГП	HOON	(CH ₃) ₃ COON	(C ₆ H ₅) ₂ CC(=O)CH ₂ OOH	(C ₆ H ₅) ₂ CCN-OOH	ClC ₆ H ₄ CO ₂ H
1.0	1.0·10 ⁻³	1.0·10 ⁻³	5.5·10 ⁻²	5.6·10 ⁻²	7.7·10 ⁻²

Слабую эпоксидирующую способность проявляет гидропероксидное производное пиразола¹²⁵, имеющее структурное сходство с флавином.

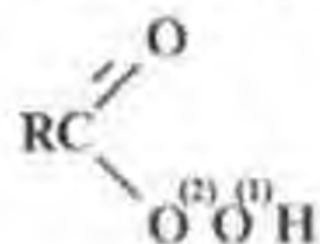
Можно предвидеть, что эпоксидирующую способность будут проявлять и другие электронодефицитные гетероциклы, содержащие гидропероксидную группу. Известна способность триплетного кислорода внедряться по связям C–H в α -положение к электроноакцепторным атомам и функциональным группам. Например, некаталитическим окислением 1-метил-2-пирролидинона кислородом при 75 °C и 3 атм. в высокой концентрации образуется 5-гидроперокси-1-метил-2-пирролидинон¹²⁶.

Не исключено, что в условиях окисления стирола кислородом воздуха на матрице сополимера стирола и кислорода^{101,127} свой вклад в реакцию эпоксицирования вносят гидропероксидные группы, образующиеся по звеньям CH и CH₂ в α -положении к фенильному ядру либо пероксидному мостику.

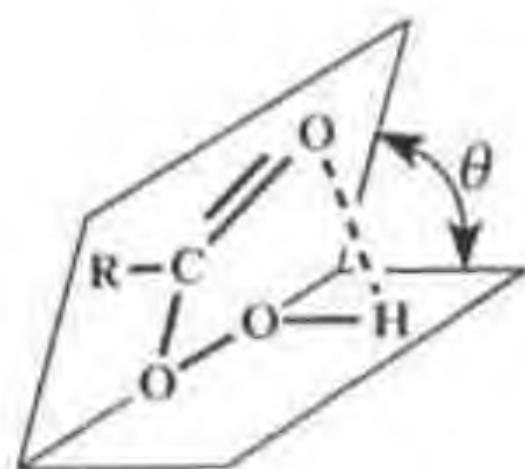
6. ОРГАНИЧЕСКИЕ ПЕРОКСИКИСЛОТЫ И ИХ ГЕТЕРОАНАЛОГИ. НЕОРГАНИЧЕСКИЕ ПЕРОКСИКИСЛОТЫ

6.1. Строение пероксикарбоновых кислот и их ассоциатов. Общая характеристика пероксикислот

Введение в алкилгидропероксид RCH_2-OOH карбонильного кислорода



резко снижает энергию разрыва пероксидной связи (E_{O-O}) и повышает его окислительную способность. Усиление окислительных свойств обусловлено также значительным понижением основности (примерно на 10 порядков) и, следовательно, повышением стабильности уходящего аниона ($RCOO^-$) по сравнению с RCH_2O^- в алкилгидропероксиде. Понижение E_{O-O} обеспечивается мезомерным взаимодействием π - и p -электронов $O^{(2)}$. Однако в сравнении с родственной кислотой (RCO_2H) пероксикислота по протонной активности значительно слабее (на 3,5 порядка)¹⁷. Наиболее веской причиной этого является, по нашему мнению, выход неподелённых пар внешнего пероксидного кислорода $O^{(1)}$ из плоскости звена $RCOO$ и связи со взаимным отталкиванием p -электронов пероксидных атомов.



Такого типа отталкивание (гош-эффект) характерно для производных пероксида водорода¹²⁸ и гидразина¹²⁹. Так, диэдральный угол θ в ацилпероксидах составляет 81-130°, а в перэфирах – 120-140°. Из этих данных следует, что структура молекулы RCO_2H не плоская, о чём свидетельствуют данные по расчёту и экспериментальному определению дипольных моментов пероксикислот ($\mu=2,34D$, $\theta=72^\circ \pm 4^\circ$)¹³⁰. Близкие результаты получены квантово-механическим расчётом¹³¹ – при $\theta=90^\circ$ $\mu=2,94D$, что гораздо ближе к экспериментально найденному значению¹³⁰, чем $\mu=0,56D$ при $\theta=0^\circ$. Ряд других расчётов показывает, что $\theta=60^\circ$ ¹³², 40 и 50°¹³³. Барьер вращения вокруг связи $O-O$ незначителен и по разным данным^{17,131-133} варьируется в пределах 4,2-16,8 кДж/моль.

Отмечается, что для пероксиуксусной кислоты *s*-транс-конформация столь же характерна, как и *s*-цис-конформация¹³⁴. Кристаллическим *o*-нитропероксибензойной и пероксипепаргоновой кислотам приписана *s*-транс-конформация ($\theta=146^\circ$) на основе рентгеноструктурного анализа¹³².

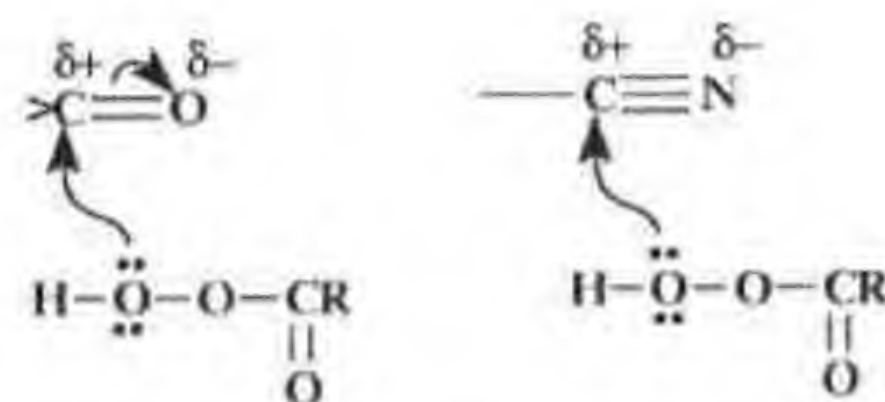
Вместе с тем, в ряде расчётных работ^{17,20,135-140} постулируется планарное строение пероксикислотной группы. По данным, полученным на основе микроволновых спектров, дипольный момент пероксимуравьиной кислоты равен 1,328D¹³⁶, а пероксиуксусной кислоты – 2,384D¹³⁷. В обоих случаях также делается вывод о плоскостной структуре группы CO_2H . В такой модели слабая внутримолекулярная связь в энергетическом отношении перекрывает вышеупомянутый гош-эффект.

Нужно, однако, отметить, что все вышеизложенные противоречивые данные о структуре пероксикислотной группы касаются идеального объекта – изолированной молекулы RCO_2H в газовой фазе. Как будет показано далее с помощью конформационного анализа (п.6.3.2.), в переходное состояние включается неплоская структура пероксикислотного фрагмента. Более того, в реальной многокомпонентной системе окисления какого-либо объекта или в растворителе, кислотно-основные свойства и структурные особенности клетки которого существенно влияют на геометрию молекул реагентов и переходного состояния, а также стехиометрический результат реакции в целом, возможность образования син-хелатированной плоской молекулы RCO_2H практически исключена.

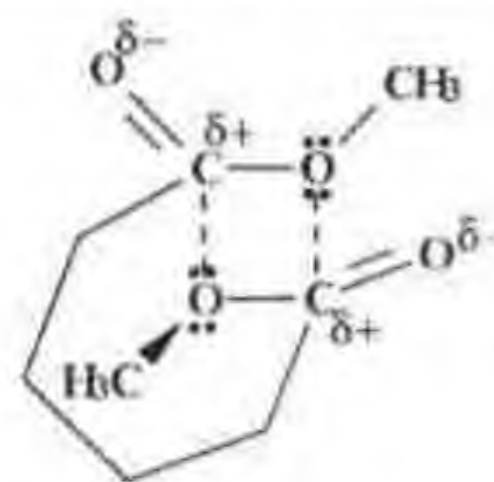
Вопрос строения гомо- и гетероассоциатов пероксикислот в органических растворителях в присутствии кислот и оснований имеет принципиальное значение для интерпретации механизма реакций окисления. На основании ИК- и ПМР-спектроскопических данных^{7,4,128,131,141,142} можно сделать вывод, что пероксикислоты способны образовывать ассоциаты как за счёт типичных для кислот водородных связей, так и по донорно-акцепторному механиз-

му с участием пероксидного кислорода $O^{(1)}$ и карбонильной группы.

Доказано, что пероксикислоты в инертных растворителях при низких концентрациях существуют в виде мономеров в син-хелатированной форме, а в достаточно концентрированных растворах и в кристаллах – в виде димеров^{12,128}. ИК-спектры растворов 99% пероксилауриновой кислоты в CCl_4 показывают, что с увеличением её концентрации с 0,1 до 1 моль/л интегральная интенсивность полосы валентных колебаний гидроксильной группы увеличивается более чем на 40%, хотя положение её при этом не изменяется¹³¹. В этом находит выражение образование димеров. Повышение температуры с 23 до 40 °C приводило к уменьшению интегральной интенсивности вследствие частичного их разрушения. Спектры разбавленных растворов пероксикислот в основных растворителях (диоксан, ТГФ и др.) свидетельствуют о том, что несвязанный мономер RCO_3H практически отсутствует^{128,131}, полоса ν_{OH} уширена и смещена в область низких частот на 70-90 cm^{-1} (в сравнении со спектром в CCl_4). В растворителях, имеющих полярные группы (этилацетат, ацетонитрил)¹³¹, наблюдается, как и в основных средах, значительное уширение полосы ν_{OH} , но максимум поглощения, в отличие от последних, смещается в более высокочастотную область. Этот факт указывает на повышение кислотности протона, что можно объяснить специфической сольватацией, обусловленной донорно-акцепторным взаимодействием пероксикислоты с электронодефицитными центрами (δ^+) растворителя



Такой тип взаимодействия обнаруживается при образовании циклической конформации эфиров адипиновой кислоты¹²⁹, например,



Анализ спектров ПМР растворов *m*-хлорпероксибензойной (85%) и пероксилауриновой (99,5%) кислот в пределах концентраций 0,2–2 моль/л также приводит к выводу, что в основной среде пероксикислота нацело сольватирована, хотя степень переноса протона на растворитель варьируется в широком интервале^{7,42,142}. Форма и положение сигнала кислотного протона зависят от концентрации RCO_3H и основности среды – чем выше основность, тем шире сигнал и больше сдвиг в область низких полей. Широкие сигналы протонов, сужающиеся при повышении концентрации RCO_3H , следует, по-видимому, рассматривать как не разрешенный мультиплет, то есть интегральную сумму многочисленных δt , степень смещения которых в область низких полей является мерой переноса протона от донора к акцептору. При достаточно высокой концентрации, обеспечивающей выход молекулы RCO_3H из клетки растворителя, сигнал протонов становится узким и интенсивным, что свидетельствует об из эквивалентности, достигаемой вследствие быстрого обмена в цепи Н-связей. Причём, чем выше основность среды, тем больше требуется концентрация пероксикислоты для достижения эквивалентности протонов. Примеси кислот позволяют достичь состояния эквивалентности протонов при значительно более низких концентрациях RCO_3H .

Пероксикислоты в высокой степени ассоциируются с основаниями и Н-кислотами¹³¹. Например, константа ассоциации пероксилауриновой кислоты с тетрагидрофураном в CCl_4 при концентрациях соответственно 0,1 и 0,62 моль/л в температурном интервале 20–40 °C изменяется в пределах 1,05–2 л/моль. Такой степени ассоциации достаточно для того, чтобы в ТГФ несвязанный мономер пероксикислоты полностью отсутствовал. $K_{асс}$ пероксилауриновой кислоты с монохлоруксусной кислотой в CCl_4 (при концентрациях соответственно 0,02 и 0,002 моль/л) в том же температурном интервале составляла 20–25 л/моль. Для сравнения можно отметить, что в подобных условиях $K_{асс}$ лауриновой кислоты составляла $2,0 \cdot 10^3$ – $4,0 \cdot 10^3$ л/моль¹³¹, а $K_{асс}$ фенола и трихлоруксусной кислоты с ТГФ равны соответственно 11,9 и $21,9 \cdot 10^3$ л/моль¹⁴³.

Таким образом, состояние растворов пероксикислот и кислот в присутствии оснований и без них характеризуются множественностью типов ассоциатов, отличающихся степенью переноса протонов – от слабой водородной связи до ионных структур. Некоторые, наиболее характерные типы ассоциатов, структура которых обусловлена соотношением кислотных и основных компонентов, а также способностью пероксикислот ассоциироваться с олефинами обсуждены в разделах 6.2 и 6.4.

Окислительная способность и условия применения RCO_3H существенно зависят от природы R.

Из органических пероксикислот наиболее широкое применение в лабораторной практике получили *m*-хлорпероксибензойная (МХПБК), монопероксифталевая (МПФК) – *in situ* или кристаллическая^{144, 147}, трифтор- и трихлорпероксиуксусная¹⁴⁸⁻¹⁵¹ кислоты. Для предотвращения раскрытия эпоксидного цикла реакцию часто проводят в присутствии буферных добавок – кристаллических или в виде водных растворов Na_2CO_3 , NaHCO_3 , Na_2HPO_4 , MgO , мочевины и других оснований^{152, 153}.

Очень доступна и безопасна в обращении монопероксифталевая кислота, получаемая в течении часа смешиванием 20-30% H_2O_2 и фталевого ангидрида в присутствии каталитических добавок (1,5-2%) ZnO или MgO ¹⁴⁵. Кристаллическая МПФК (80-90% активного кислорода) хорошо сохраняется. Ещё проще использование её *in situ* с добавкой при необходимости в водный раствор пероксида водорода карбонатного или фосфатного буфера.

Достоинством МПФК является то, что образующаяся в реакции фталевая кислота плохо растворима в воде и многих органических растворителях, что облегчает выделение целевого продукта. Сравнительно легко получают безводные низшие (C_1 – C_4) пероксикислоты^{6, 154-156}. Полимерные пероксикислоты образуются при обработке карбоксилзамещенного полистирола пероксидом водорода в метансульфокислоте¹⁵⁷.

Кристаллическую пероксибензойную кислоту получают по улучшенной методике из хлористого бензоила¹⁵⁸ и щелочным гидролизом пероксида бензоила¹⁵⁹.

Для эпоксилирования электронодефицитных олефинов успешно использовались монопероксималеиновая¹⁶⁰⁻¹⁶³, моно-, ди-, трихлорпероксиуксусные^{149, 160, 161, 164, 165}, 2,4-динитропероксибензойная¹⁶⁶, и *n*-карбметокси-пероксибензойная¹⁶⁷ кислоты.

Об эпоксилирующей способности ряда пероксикислот можно судить по относительным скоростям эпоксилирования бромистого адлила в уксусной кислоте при 49 °С пероксиуксусной, пероксимуравьиной, монохлорпероксиуксусной, пероксибензойной, монопероксифталевой и монопероксималеиновой кислотами, составляющими соответственно 1,0, 1,54, 1,70, 1,84, 8,7 и 15,1¹⁶⁸. А константы эпоксилирования 1,4-бром-2-метил-2-бутена монохлорпероксиуксусной (при 10 °С), дихлор-, трихлор- и трифторпероксиуксусной (при 2 °С) кислотами относятся как 1:13:1000:2700, хотя в суммарной эффективности этих пероксикислот различия не столь существенны¹⁴⁹. Более того, трихлорпероксиуксусная кислота эффективнее фторсодержащего аналога (рис. 6.1.), так как с усилением электроноакцепторного влияния заместителей в ангидриде кис-

лоты равновесная концентрация пероксикислоты в реакции с H_2O_2 понижается, а потери активного кислорода за счёт её разложения возрастают.

Заслуживает внимания механизм взаимодействия трифторуксусного ангидрида с пероксидом водорода в присутствии основания – катализатора. Представления о возможности получения высококонцентрированных растворов стабильной трифторпероксиуксусной кислоты (~2 моль/л) в хлористом метиле^{3, 148} не согласуются с экспериментальными данными^{149, 165}. Если бы пероксикислота образовывалась практически с количественным выходом, то она столь же эффективно, как и другие пероксикислоты, восстанавливалась бы иодидом калия. Практически же количественно оттитровывается пероксид водорода, а равновесная концентрация пероксикислоты резко снижается в ряду: $\text{CH}_2\text{ClCO}_2\text{H} > \text{CHCl}_2\text{CO}_2\text{H} > \text{CCl}_3\text{CO}_2\text{H} > \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, – достигая в последнем случае значений 0,01–0,03 моль/л.

Концентрированная H_2O_2 не растворима в CH_2Cl_2 , однако использование диэтилового эфира, растворяющего её, не изменяло кинетической картины.

Вместе с тем отмечается факт образования трифторуксусной кислоты смешиванием трифторуксусного ангидрида и H_2O_2 при избытке Na_2HPO_4 без органического растворителя¹⁶⁹. В этой связи остаётся открытым вопрос о возможности образования стабильного тетраэдрического аддукта

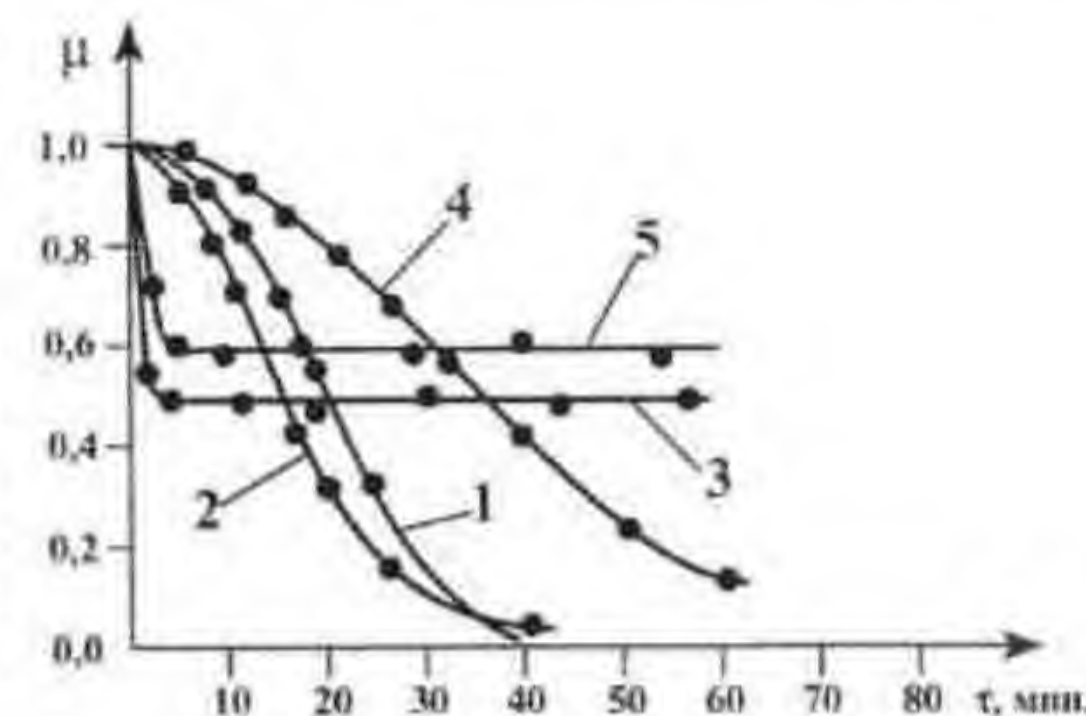
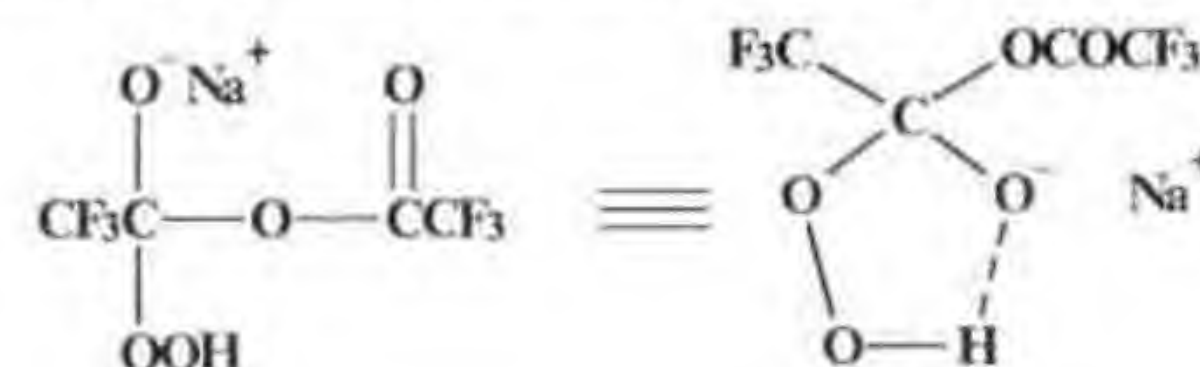
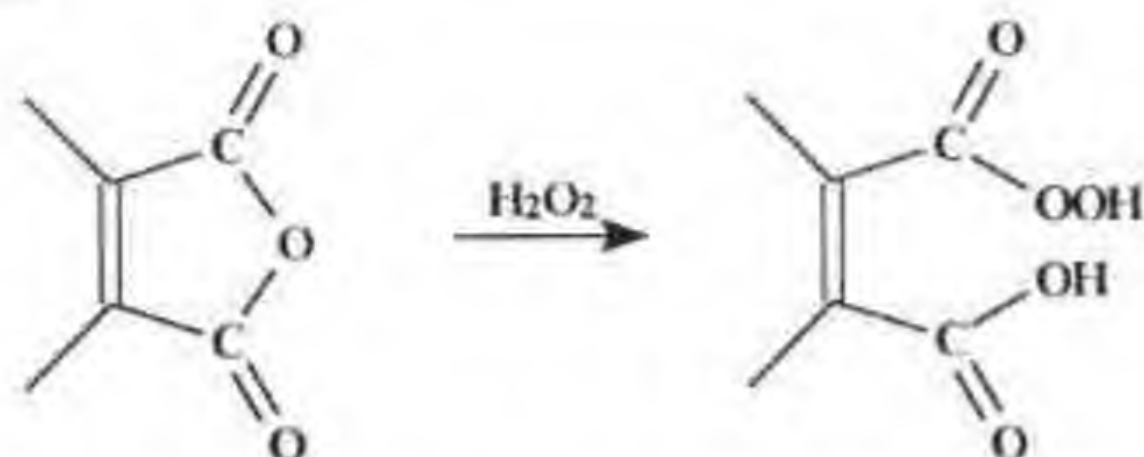


Рис. 6.1. Кинетические кривые изменения мольной доли 1,4-дибром-2-метилбутена-2 в реакции с галогенпероксиуксусными кислотами при различных молярных соотношениях олефин:ангидрид H_2O_2 .

Трихлорпероксиуксусная кислота: 1 – молярное соотношение 1:1,5:1,5; 2 – то же с добавкой воды; 3 – соотношение пиридин:олефин: $(\text{Cl}_3\text{CCO})_2\text{O}:\text{H}_2\text{O}_2 = 0,02:1:1$.

Трифторпероксиуксусная кислота: 4 – молярное соотношение 1:1,5:1,5; 5 – молярное соотношение пиридин:олефин: $(\text{F}_3\text{CCO})_2\text{O}:\text{H}_2\text{O}_2 = 0,02:1:1$.

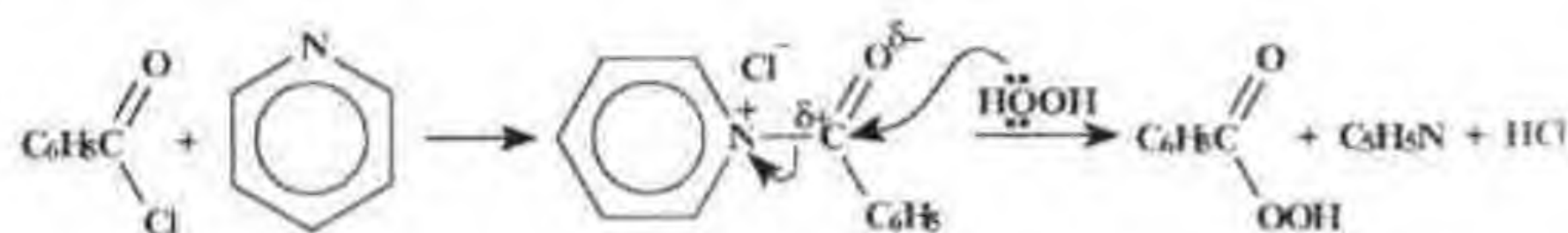
На обратимость реакции ацилирования пероксида водорода ангидридом кислоты указывают результаты синтеза монопероксималеиновой кислоты¹¹⁴. На первой стадии пероксид водорода расходуется практически количественно:



чему, вероятно, способствует некоторая напряженность плоского пятичленного цикла. Однако по истечении нескольких часов концентрация пероксида водорода заметно возрастает, а пероксикислоты — понижается, что связано, по-видимому, с межмолекулярным ацилированием пероксикислотным фрагментом групп $-OOH$ и $-OH$.

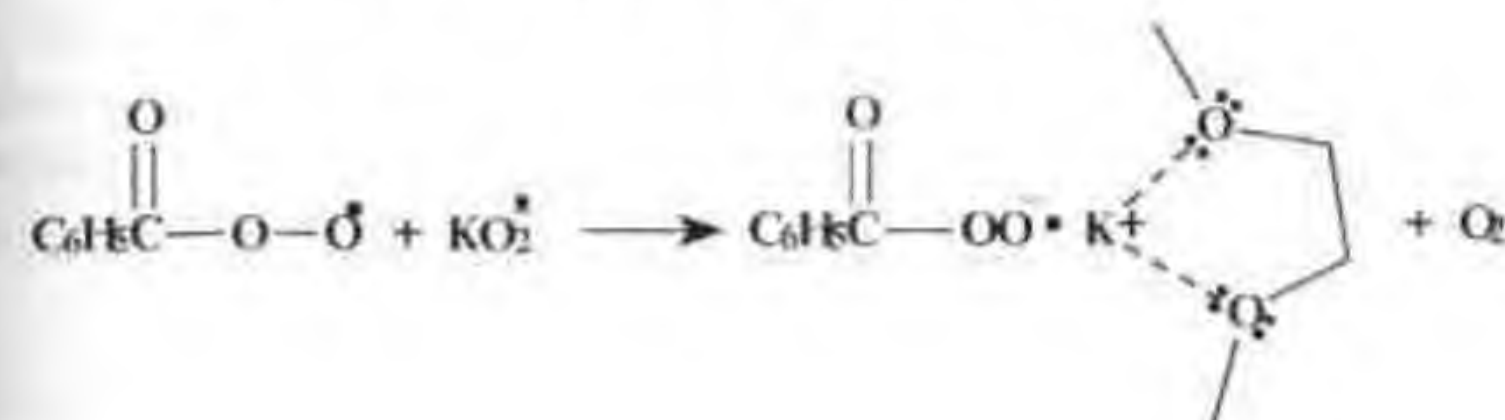
Установлено каталитическое влияние органических азотсодержащих (аминов, пиридина, мочевины, гуанидина и др.) и неорганических (Na_2HPO_4 , Na_2CO_3 , ZnO , MgO , $NaOH$ и др.) оснований на реакцию ангидридов кислот с пероксидом водорода^{6,159,162,170,171}.

Суть каталитического действия основания заключается в повышении нуклеофильности реагента ($HOO^- \cdots H \cdots :B^+$), хотя в случае использования галогенангидридов кислот и такого основания, как пиридин, весьма вероятен нуклеофильный катализ¹⁷²:



Оригинальным источником ряда пероксикислот является супероксид калия ($K^+O_2^-$)¹⁷³⁻¹⁷⁵, способный генерировать анион-радикал ($O_2^{\bullet-}$).

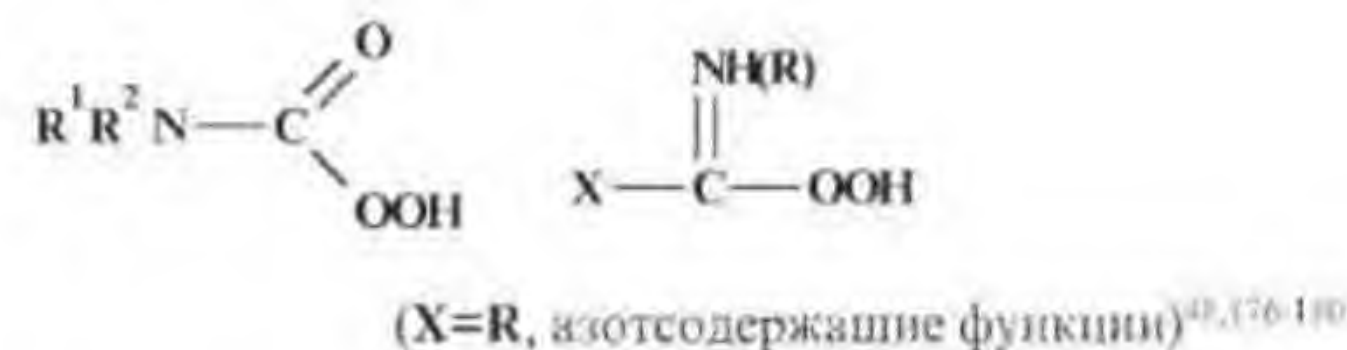
При взаимодействии KO_2 в среде органического растворителя (CH_3CN) в присутствии катализатора межфазного переноса (дибензо-18-краун-6) с хлорангидридами органических кислот (CH_3COCl , C_6H_5COCl) или неорганических кислот ($CH_3C_6H_4SO_2Cl$, Cl_3CSO_2Cl , $(C_2H_5O)_2POCl$) образуется эпоксилирующий интермедиат, которому нами приписана структура калиевой соли пероксикислоты с катионом, заключенным в полость краун-эфира⁷:



Для реакции требуется избыток KO_2 по отношению к хлорангидриду (при молярном соотношении $KO_2:RCOCl < 2$ выход эпоксида резко понижается), что свидетельствует в пользу выше представленной последовательности стадий.

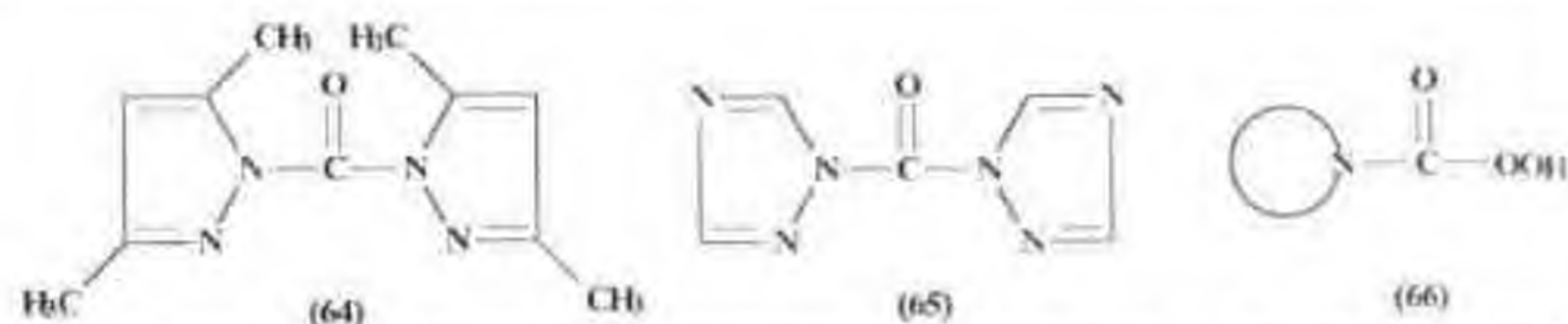
На примере транс-стильбена и бензоилхлорида показано, что подобная реакция осуществляется в условиях генерирования супероксид-аниона электрохимически.

Близкими органическим пероксикислотам по химическому поведению и эффективности являются производные угольной, карбаминной кислот и соединения, содержащие вместо карбонильной азометиновую группу:

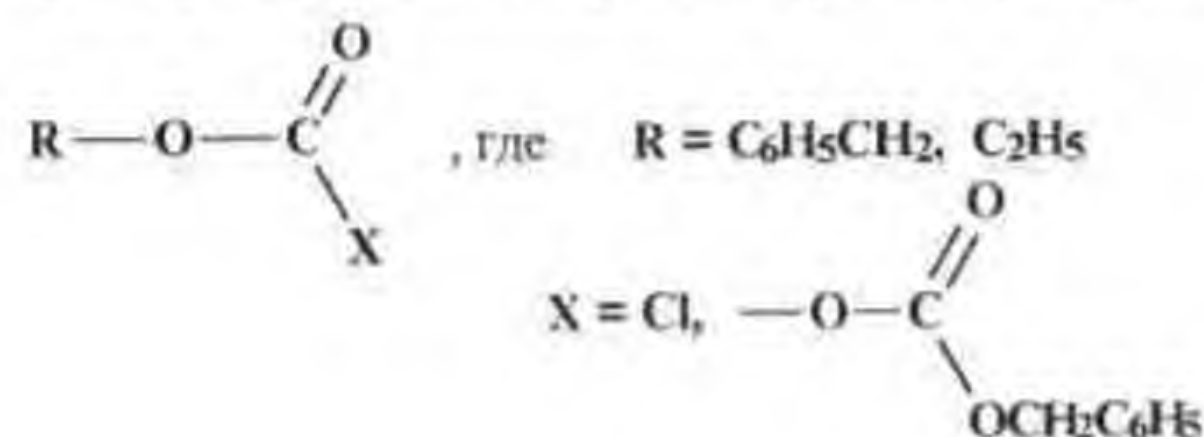
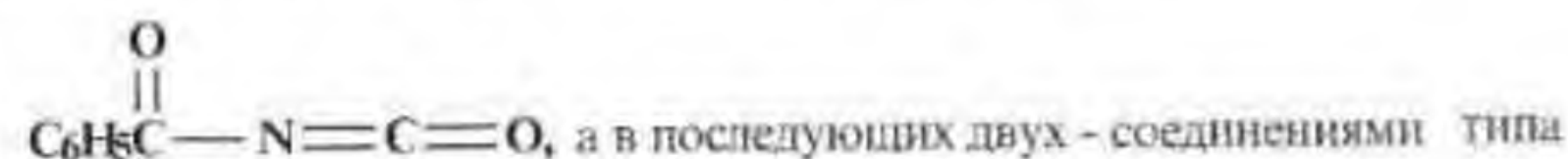


Синтез соединений указанного ряда осуществляется на основе пероксида водорода и относится к реакциям нуклеофильного замещения у атома углерода карбонильной группы, либо нуклеофильного присоединения H_2O_2 к азометиновой ($-N=C=N-$; $-N=C=O$) или нитрильной группе.

Характерно, что диалкилкарбонаты и CO_2 в отличие от SeO_2 в реакции с H_2O_2 не образуют пероксикислот, в то время, как из производных диметилпиразола (64) и 1,2,4-триазола (65) образуются пероксикислоты (66), способные эпоксилировать реакционноспособные алкены типа циклогексена^{48,176}.

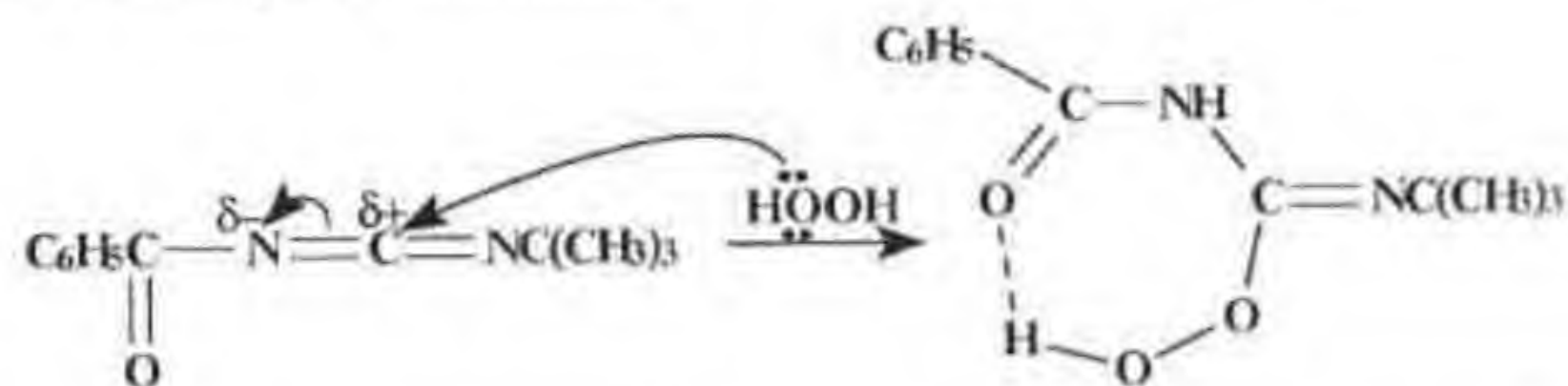


К гидропероксидным производным угольной и, в частности, карбаминной кислоты относятся N-бензоилпероксикарбаминная¹⁷⁷, O-бензил- и O-этилпероксиугольные^{177,179} кислоты, получаемые обработкой пероксида водорода в первом случае бензоилизоцианатом



Скорости эпексидирования транс-стильбена при 25°C в бензоле O-бензилпероксиугольной, пероксибензойной и м-хлорпероксибензойной кислотами относятся как 7,12:4,27:15,0, а N-бензоилпероксикарбаминная кислота в 200 раз эффективнее пероксибензойной.

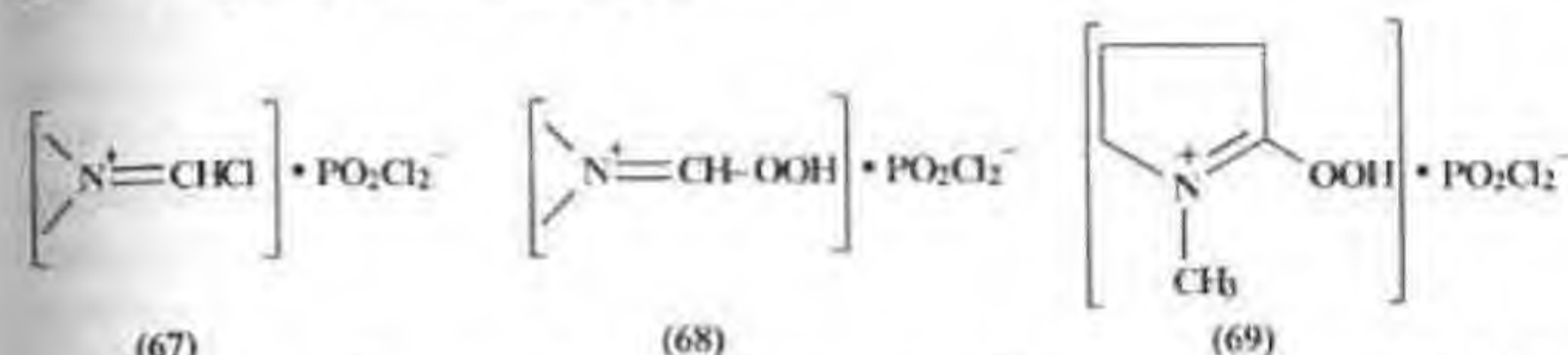
Карбодинимид в реакциях с пероксидом водорода менее активен, чем изоцианаты и образует гетероаналоги пероксикислот лишь при наличии у азота акцепторных заместителей⁴⁵:



Азотетинную группу, связанную с гидропероксидным звеном образуют цианаты (RO-C≡N)¹⁸⁰, бензонитрил¹⁸⁰ и цианамид (H₂N-C≡N)¹⁸¹, реагирующие с пероксидом водорода по схеме Пейна¹⁷. Стирол эпексидируется смесью ацетонитрила и пероксида водорода в щелочной среде с добавкой Na₂HPO₄¹⁸²

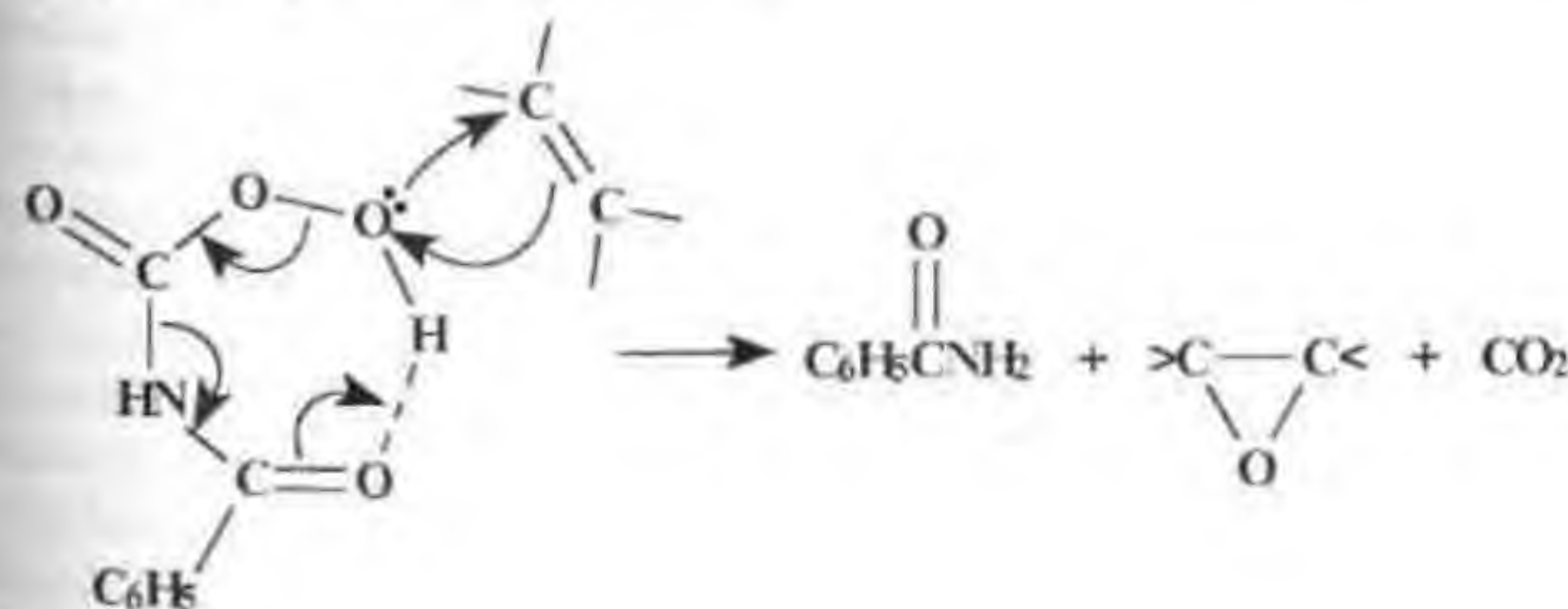
Для эпексидирования циклоалкенов¹⁸³ и метиленикклоалканов¹⁸⁴, сопровождающегося изомеризацией и раскрытием эпексидного цикла, использовалась пероксидная кислота в момент её образования из 30%-ного пероксида водорода и трихлорацетонитрила в присутствии гидрофосфата калия.

Окислитель предположительной структуры (68), содержащий очень лабильную гидропероксидную группу, образуется при обработке реагента Вильсмайера (67) 30%-ным H₂O₂^{185,186}.



Реагент (69), приготовленный на основе N-метилпирролидона, POCl₃ и H₂O₂, эпексидировал при 20°C легкоокисляющиеся триалкилзамещённые алкены и циклены¹⁸⁶. Концевые олефиновые связи, в частности, стирол, практически не окислялись.

Общим признаком химического поведения гетероаналогов пероксикислот является повышенная склонность к разложению^{43,177,186}, обусловленная, во-первых, каталитическим влиянием на этот процесс основных азотсодержащих функциональных групп и циклов^{6,7} и, во-вторых, склонностью к декарбоксилированию монофункциональных производных угольной кислоты, образующихся на стадии передачи активного кислорода какому-либо субстрату (олефину, HOO·, RCO₂H и т.д.). Именно этим обстоятельством можно объяснить столь высокую эффективность N-бензоилпероксикарбаминной кислоты:



Неорганические пероксикислоты обладают широким диапазоном действия и при подборе соответствующих условий позволяют эпоксилировать как незамещенные алкены и циклоалкены (например, циклогексен), так и электронодефицитные алкены – α,β -ненасыщенные кислоты и их эфиры. Кислоты этого ряда и их производные в отношении органических пероксикислот исключительно пассивны. Неорганические пероксикислоты используются в момент образования при обработке каталитических количеств оксидов металлов, хлорангидридов или солей (натриевых, аммониевых и др.), неорганических кислот пероксидами водорода или щелочных металлов¹⁸²⁻¹⁸⁷, в ряде случаев – с применением буферных оснований, например, уксуснокислого натрия, N-оксида триметиламина¹⁹⁰.

Условия их применения характеризуются, как правило, узким интервалом pH, поскольку понижение pH способствует раскрытию эпоксидного цикла, а повышение его – к увеличению вклада разложения пероксикислоты, растущего симбатно силе родственной кислоты. Снижение кислотности среды достигается заменой исходных кислот, оксидов или хлорангидридов кислыми или средними солями. Естественно, при этом снижается и окислительная способность гидропероксидного интермедата.

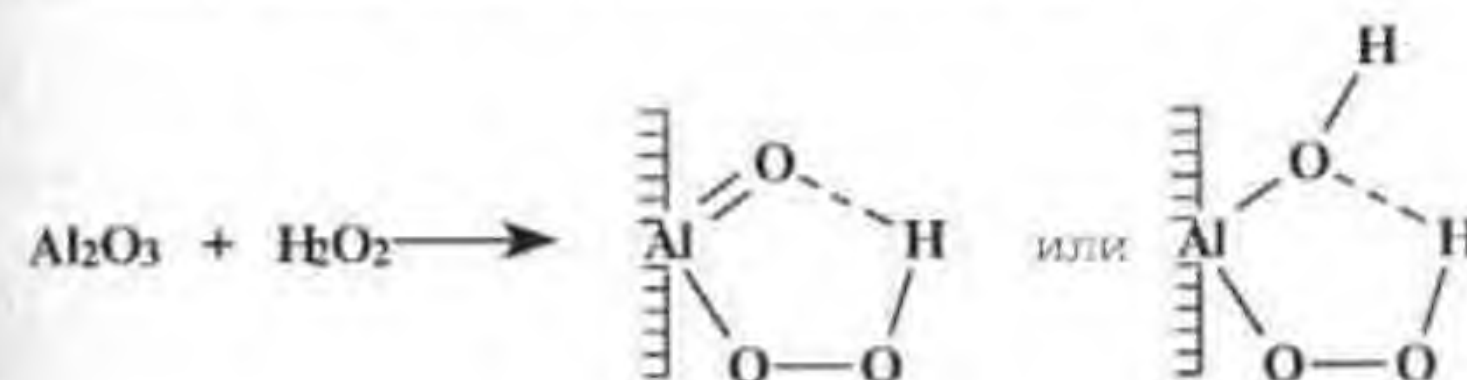
Факт участия в эпоксидировании пероксикислоты, а не пероксида водорода подтверждается данными по кинетике окисления бромистого аллила¹⁹⁴, аллилового спирта¹⁹⁵, малеиновой, фумаровой^{196,197} и акриловой¹⁹⁷ кислот.

Отмечаются достоинства пероксивольфрамовой кислоты в сравнении с пероксиванадиевой и пероксимолибденовой кислотами^{190,198}. Она дешевле, стабильнее, позволяет работать в более широком интервале pH при сравнительно высоких концентрациях H_2O_2 и температурах (до 70°C). На основе пероксивольфрамовой кислоты в промышленных условиях налажено производство эпихлоргидрина и глицидола.

Окислением ряда олефинов (1-октена, стирола, аллилхлорида и др.) показано, что в двухфазной системе в присутствии катализатора межфазного переноса пероксивольфрамовая кислота особенно эффективна в присутствии фосфат- или арсенат-ионов^{49,199}. В работе¹⁰ установлены кинетические закономерности и усовершенствован метод эпоксидирования α,β -ненасыщенных моно- и дикарбоновых кислот пероксивольфрамовой кислотой. Показано, что карбоксильные группы комплексуются с атомом вольфрама. При этом малеиновая (бидентатная) кислота окисляется быстрее, чем монодентатные – фумаровая и кротоновая, а олефиновая связь, сопряженная с карбонильной группой, более активна, чем изолированная, хотя последняя более нуклеофильна и в реакции с органическими RCO_2H более активна.

Важно отметить, что скорость реакции эпоксидирования во многом определяется не стадией передачи активного кислорода субстрату, а конкурирующими донорно-акцепторными процессами комплексообразования в сложной системе поливольфрамов, что делает реакцию зависимой от pH среды, порядка смешивания реагентов и природы побочных продуктов. Предпринята попытка нанесения исходной вольфрамовой кислоты в сочетании с третбутилоловохлоридом на твердый носитель – специально обработанный активированный уголь¹⁸⁰.

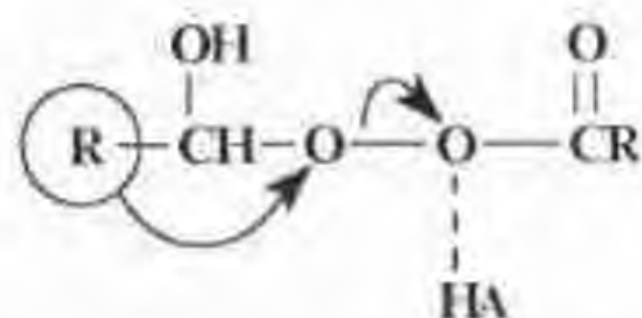
Для целей эпоксидирования использовалась реакция пероксида водорода с кислотными оксидами: SeO_2 , WO_3 , V_2O_5 ²⁰⁰, B_2O_3 ²⁰¹, MoO_3 , Mo_2O_5 , MoO_3 ²⁰², As_2O_3 , As_2O_5 ²⁰³, SiO_2 , Al_2O_3 ⁶³. В случае оксида алюминия выход оксиданов не превышал 40%, так как они претерпевали дальнейшие превращения. Эпоксидирующий агент представляется в виде



Арилселеновые и арилселениновые пероксикислоты, в том числе содержащие в ароматическом ядре акцепторные заместители (NO_2 , Cl , $COOH$) в качестве эпоксидирующих агентов изучены в работах²⁰⁴⁻²⁰⁷.

Смеси каталитических количеств (0,5-5%) соответствующих кислот и 30-90%-ного пероксида водорода эпоксидируют алкены в присутствии фосфатного буфера. На примере аллиловых спиртов и диолефинов показано, что эпоксидирование пероксикислотами на основе селена менее стерео- и региоселективно, чем карбоновыми аналогами и алкилгидропероксидами, что свидетельствует об их более высокой электрофильности.

Пероксимонофосфорная кислота²⁰⁸ эпоксидирует транс-стильбен, но не позволяет выделить оксиды циклогексена, стирола и α -метилстирола в силу высокой кислотности среды. При этом отмечается соизмеримость скоростей эпоксидирования транс-стильбена с помощью H_3PO_5 и CH_3CO_3H , в то время как реакция Байера-Виллигера при использовании пероксифосфорной кислоты протекает в 100 раз быстрее. Это связано, вероятно, с тем, что лимитирующая стадия окисления кетона – перегруппировка ацилгидрокси-алкилпероксида.



более чувствительна к кислотному катализу¹.

Неорганические пероксикислотные интермедиаты, эпоксирующие олефины, образуются, как уже отмечалось, при взаимодействии супероксида калия с хлорангидридами кислот ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$, $\text{Cl}_3\text{CSO}_2\text{Cl}$, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{POCl}$) в ацетонитриле в присутствии катализатора межфазного переноса¹⁷³⁻¹⁷⁵.

Широкий диапазон действия этих реагентов обусловлен, вероятно, тем, что они могут функционировать как в недиссоциированном состоянии $\text{RSO}_2\text{-OOH}$, осуществляя электрофильную атаку на кратную связь, например, стильбена, так и в виде пероксид-аниона ($\text{RSO}_2\text{-OO}^-$), способного атаковать подобно гидропероксид-аниону (HOO^-) полярную олефиновую связь халкона.

Можно предположить, что замена в кислотном агенте группы OH на OOH осуществляется и при эпоксидировании тетрацианэтилена пероксидом водорода с добавками HClO_4 ²⁰⁹.

Наиболее доступными для синтеза и всестороннего изучения являются органические пероксикислоты. Они служат хорошей моделью для исследования гетеролитических и гомолитических превращений гидропероксидов и условиях окисления электронообогащенных субстратов в зависимости от ассоциативной структуры раствора.

Длительное время реакция Прилежаева рассматривалась и в ряде работ последних лет рассматривается как результат атаки на олефин пероксикислоты с внутримолекулярной водородной связью^{9, 17-20, 138, 140, 210}. Существует мнение, что реакция не подвержена ни автокатализу, ни солевому эффекту, а кислотный катализ ощутим лишь в присутствии сильных минеральных кислот. Повышение же основности среды влечёт за собой понижение скорости реакции вследствие уменьшения концентрации син-хелатированных молекул RCO_2H .

Для реальных растворов модель механизма, основанная на участии в реакции пероксикислоты с внутримолекулярной водородной связью, справедлива лишь в том, что она отражает её материальный баланс.

В последние десятилетия детально изучалось химическое поведение пероксикислот в многокомпонентных растворах с интенсивным

Н-комплексобразованием^{5, 129}, что связано, во-первых, с использованием пероксикислот для эпоксидирования электронодефицитных олефинов и, во-вторых, с развитием методов асимметрического синтеза, в основе которых лежит направляющее влияние функциональных групп.

Исследование механизма взаимодействия олефинов с пероксикислотами в широком интервале концентраций реагентов и протондонорно-акцепторных свойств среды показало, что оно протекает как сложный процесс, заключающий в себе несколько конкурирующих параллельных и последовательных реакций. Скорость и направление этого процесса во многом определяется не строением индивидуальной молекулы пероксикислоты, а коллективными свойствами среды, то есть природой ассоциативных взаимодействий в растворе.

6.2. Ассоциативные и сольватационные явления в реакции Прилежаева

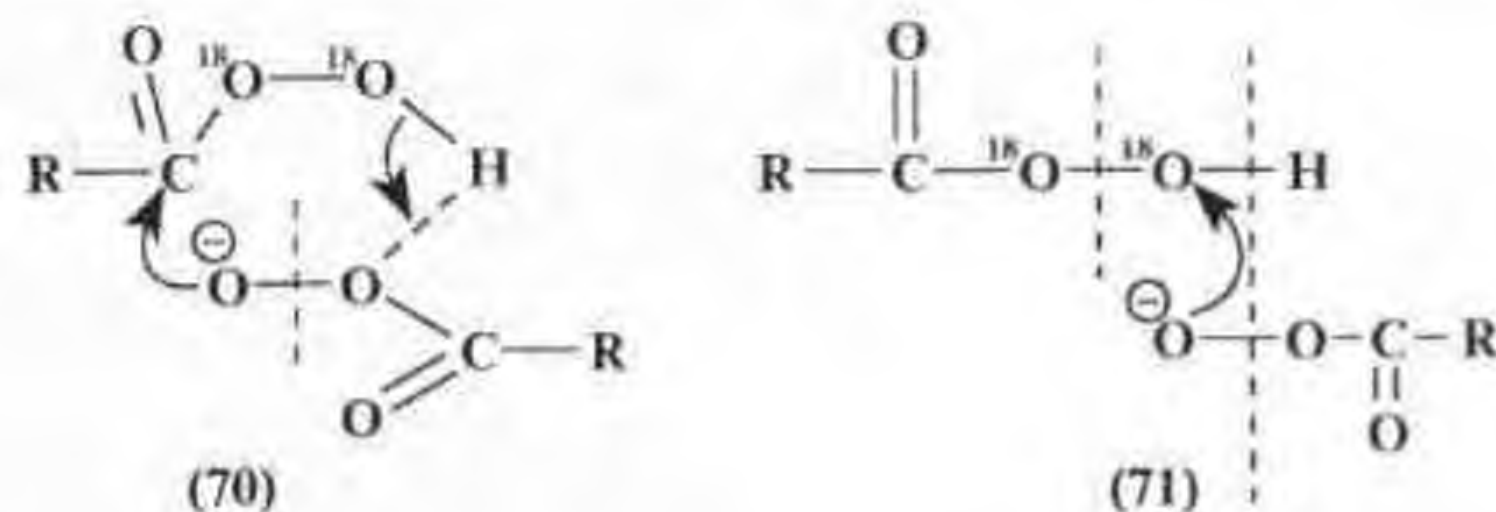
6.2.1. Спонтанное разложение пероксикислот в растворах

Известна способность пероксикислот, как и других пероксидных соединений, разлагаться по радикальному механизму^{43, 129, 211}, признаком которого является декарбоксилирование ацилпероксидных радикалов

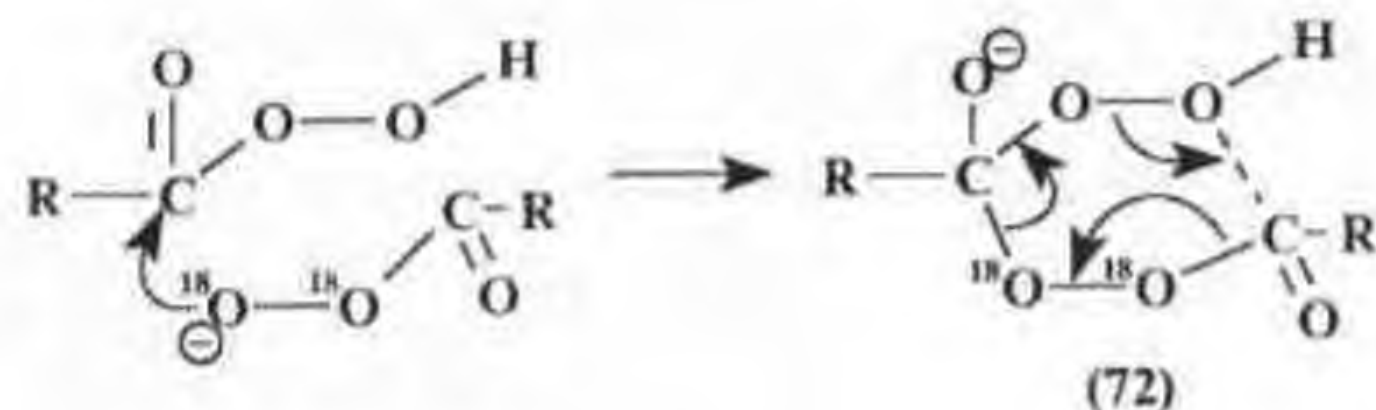


Выход радикалов из клетки растворителя может привести к образованию ряда побочных продуктов. В то же время при умеренных температурах (0-60°С) в присутствии основных добавок, в частности, буферных оснований реализуется гетеролитическое (нерадикальное) разложение.

Изучено разложение пероксиуксусной, пероксисерной, монопероксифталевой и пероксипивалиновой кислот в водной среде в присутствии буферного раствора ЭДТА при температуре 15-20°С²¹¹⁻²¹⁴. С помощью реагентов, меченных по пероксидному кислороду, установлено, что пероксикислоты разлагаются вследствие нуклеофильной атаки аниона пероксикислоты (восстановителя) на углерод карбонильной группы (70) или внешний пероксидный кислород (71) пероксикислоты-окислителя:



В первом случае, однако, нам представляется более вероятным тетраэдрическое переходное состояние (ПС) (72), исключающее передачу гидрид-аниона ацилоксикатиону и разрыв пероксидной связи в ацилпероксианионе комплекса (70) (связь O—O разрывается в молекуле-окислителе):



По содержанию в газообразных продуктах реакции молекулярного кислорода $^{18}\text{O}-^{18}\text{O}$ и $^{18}\text{O}-^{16}\text{O}$ был оценен вклад в реакцию механизмов (71), (72) и показано, что в случае более слабой (более нуклеофильной) пероксикислоты ($\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$) доминирует атака нуклеофила на углерод карбонильной группы (83%), а в реакции сильного реагента (H_2SO_5) предпочтительнее атака на внешний пероксидный кислород (90%).

Изучены также закономерности разложения ряда пероксикислот в органических средах при 10–60°C и установлено влияние на него различных факторов: концентрации реагентов, кислотно-основных свойств среды, температуры и др.^{5,43,170,171,215}. Прежде всего следует отметить, что реакция ускоряется добавками органических и неорганических оснований (алифатическими и ароматическими аминами, амидами кислот, ZnO , MgO , NaHCO_3 , Na_2HPO_4 и др.), а также основными растворителями. Этому способствует также увеличение концентрации ассоциатов $\text{RCO}_3\text{H}\cdot\text{NR}_3$ – **органический вариант солевого эффекта**, что указывает на бифункциональный характер катализа (рис. 6.2.).

Как показано на рисунке 6.2., добавка малеиновой кислоты (1 моль/л) к раствору пероксималеиновой кислоты приводила к смещению максимума скорости её разложения в область более высоких концентраций ДМФА, и интенсивность процесса при этом существенно возрастала. В то же время разбавление реакционной смеси растворителем и связанное с ним уменьшение концентрации кислотно-основных ассоциатов вызывало понижение формальной константы скорости реакции $K_{\text{эфф}}$. (табл. 6.1.)

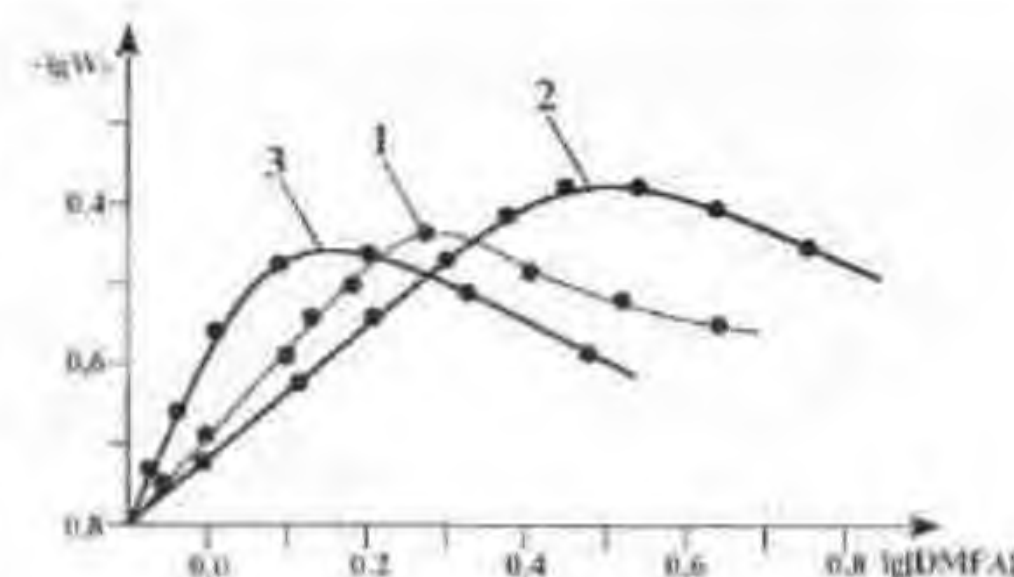


Рис. 6.2. Зависимость начальной скорости разложения пероксикислот ($C_0 = 1,2$ моль/л) от концентрации ДМФА в этилацетате при 50°C. 1 – монопероксималеиновая кислота; 2 – монопероксималеиновая с добавкой малеиновой кислоты (1 моль/л); 3 – монопероксифталевая кислота.

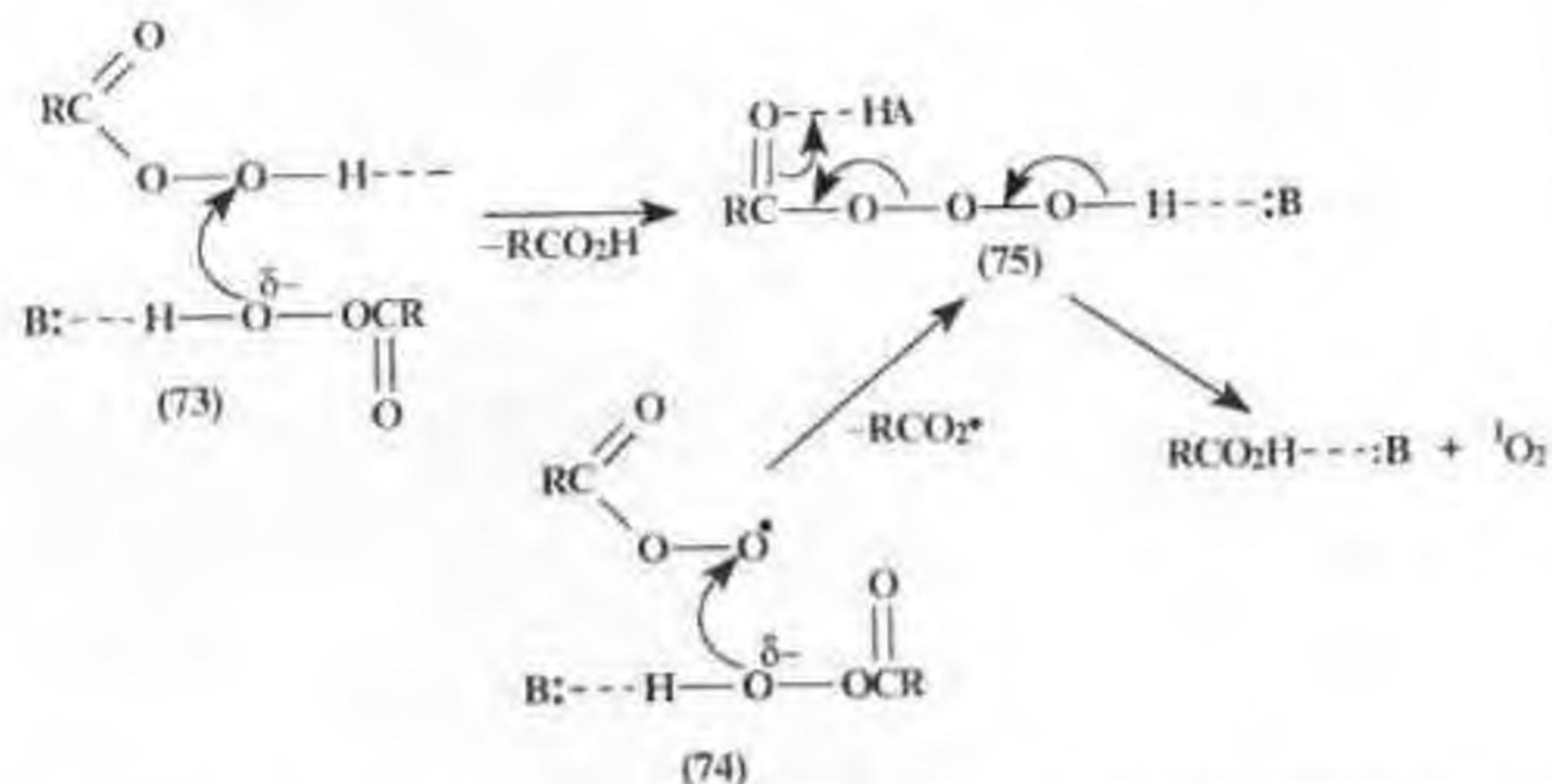
Таблица 6.1.

Зависимость $K_{\text{эфф}}$ реакции разложения монопероксималеиновой кислоты от её начальной концентрации в растворе (степени разбавления)

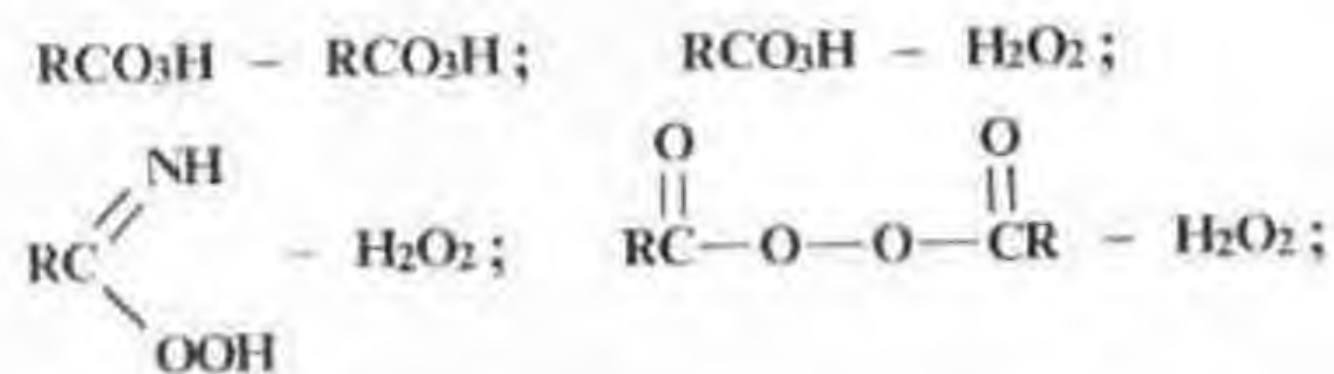
Концентрация RCO_3H моль/л	3	1,7	0,8	0,35
$K_{\text{эфф}} \pm 3$, час ⁻¹ (40°C)	0,104	0,09	0,08	0,03

При температуре 40–50°C становится заметным радикальное разложение RCO_3H , вклад которого оценивался по выходу CO_2 ⁴³. Кинетически гетеролитический и гомолитический процессы не различимы. Более того, при повышении температуры снижается температурный коэффициент и, следовательно, значение эффективной $E_{\text{акт}}$ реакции, хотя с увеличением вклада радикального процесса следовало бы ожидать обратной зависимости. В этой же серии опытов в температурном интервале 20–60°C отмечается, что максимальная скорость разложения RCO_3H достигается при одной и той же степени её превращения. Сделан вывод, что гомо- и гетеролитическое разложение пероксикислот может реализовываться в одних и тех же многоцентровых бимолекулярных (по субстрату) комплексах.

По-видимому, в комплексе (73) место молекулы окислителя может занять ацилпероксидный радикал (74), возникающий на стадии разветвления цепи:



Кинетические данные о катализируемом основаниями разложении пероксикарбоновых^{43,114-216} и пероксикарбиминовых^{48,176} кислот, а также ацилпероксидов в присутствии пероксида водорода и без него позволяют сделать вывод о возможности разложения пероксидных соединений в окислительно-восстановительных парах:

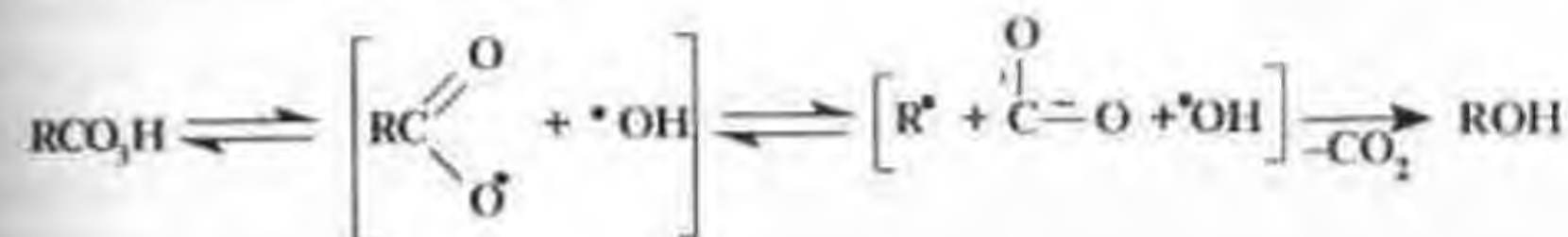


Доводом в пользу гетеролитического характера разложения пероксикислот служат данные об образовании в реакции разложения пероксикарбиминовой кислоты синглетного кислорода^{48,176}, который, являясь хорошим дипольярофилом, сочетается с дифенилантраценом и фиксируется спектроскопически²¹⁷.

6.2.2. Ингибирование олефинами спонтанного разложения пероксикислот. Индуцированное разложение RCO_3H

Олефины существенно влияют на кинетику и механизм разложения пероксикислот. Выяснение закономерностей этого процесса важно для отработки взрывобезопасных методов эпоксилирования и рационального использования активного кислорода. Установлено, что в одних кислотно-основных условиях олефин полностью или частично подавляет самопроизвольное разложение пероксикислот, а в других - индуцирует радикальный процесс их разложения^{2-7,28,218-221}.

В основе этих процессов лежит конкуренция олефина и молекулы пероксикислоты-нуклеоида (восстановителя) за захват пероксикислоты-окислителя. Причём, столкновение олефина с пероксикислотой может привести либо к передаче субстрату активного кислорода, либо к разрыву пероксидной связи и радикальному распаду RCO_3H с последующим выбросом молекулы CO_2 и рекомбинацией оставшихся радикалов в клетке кислотно-основных ассоциатов.



Сам факт реализации таких конкурентных процессов и зависимость направления реакции от соотношения и природы кислот, оснований и собственно реагентов свидетельствуют о важности фактора специфических ассоциативных взаимодействий, заключающего в себе, как известно, и стереохимическую составляющую.

Ингибирование олефином разложения пероксикислот может наблюдаться в основном растворителе без каких-либо добавок, а также в гетерогенных системах "пероксикислота-олефин-буферное основание". Например, олефины практически полностью подавляют спонтанное разложение пероксималеновой кислоты в тетрагидрофуране^{3,6,160,218} и пероксуксусной кислоты в ДМФА^{7,219,220}, вызванное специфической сольватацией. Такое же влияние олефины оказывают на самопроизвольное разложение гетероаналогов пероксикислот^{48,176,186} и оксеноидных переносчиков активного кислорода⁸⁸⁻⁹¹ (см. гл. 8).

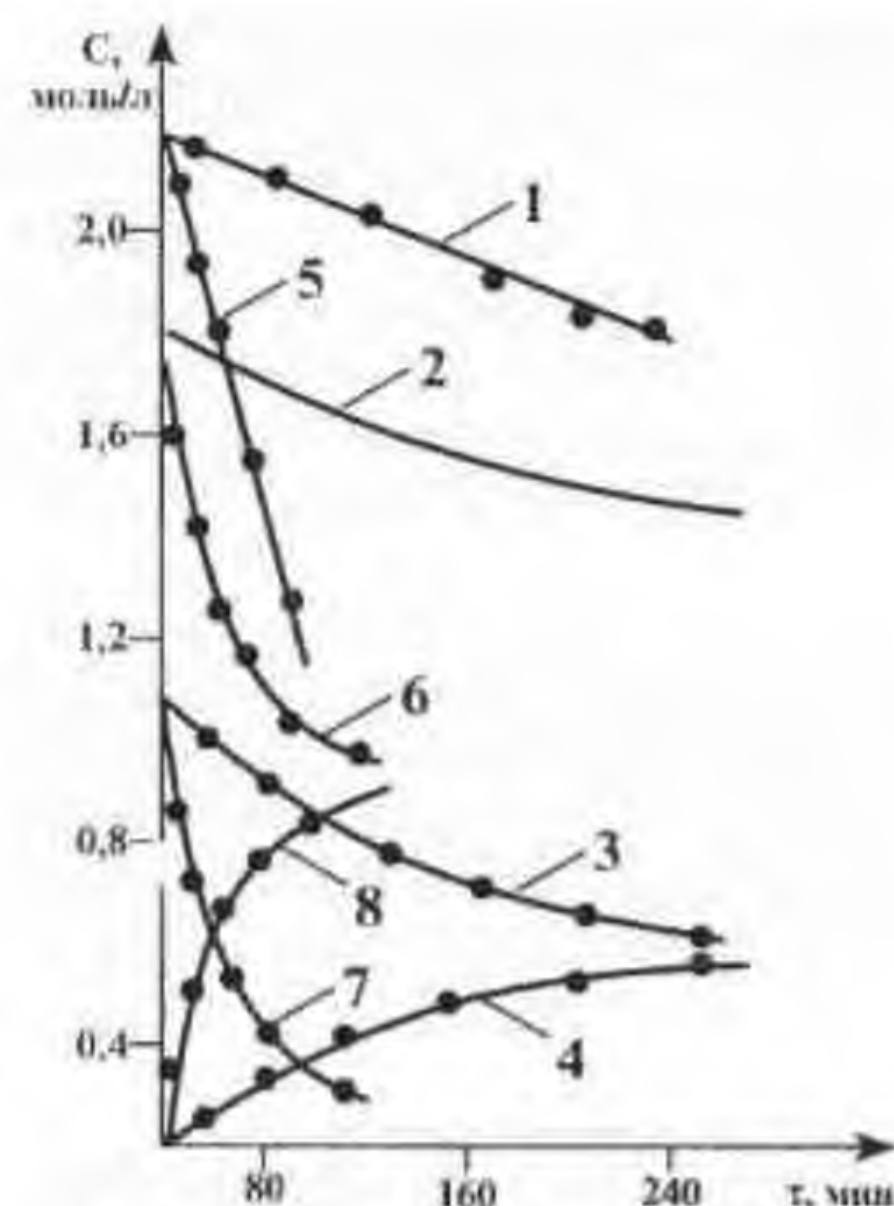


Рис. 6.3. Ингибирование олефинами разложения монопероксималеиновой кислоты в присутствии буферных оснований.

Кинетические кривые распада RCO_2H в холостых опытах (без олефина) и в условиях эпексидирования бромистого аллила и аллилбензола в этилацетате (40°C). 1 – пероксикислота в холостом опыте (K_2HPO_4); 2 – пероксикислота в тех же условиях в присутствии бромистого аллила; 3 – бромистый аллил; 4 – энибромгидрин; 5 – пероксикислота в холостом опыте (NaOAc); 6 – пероксикислота в тех же условиях в присутствии аллилбензола; 7 – аллилбензол; 8 – оксид аллилбензола.

чем в его отсутствие. Такие потери становятся заметными уже на стадии смешивания олефина с растворами многих пероксикислот, причём с повышением нуклеофильности олефина, а также силы, концентрации и степени чистоты пероксикислоты вклад индуцированного разложения возрастает. Например, гексен-1 практически нацело разлагает очищенную (99%-ную) пероксидауринную кислоту при концентрации её в бензоле выше 1,5 моль/л, а 1,5-циклооктадиен индуцирует разложение пероксималеиновой кислоты и м-хлорпероксибензойной кислоты даже в разбавленных растворах (0,3–0,5 моль/л)^{6,7}.

Добавки к раствору монопероксималеиновой кислоты буферных оснований K_2HPO_4 , Na_2HPO_4 , NaAc , $\text{NaAc} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, Na_2CO_3 , NaHCO_3 – часто используемых для понижения кислотности среды и предотвращения раскрытия эпексидного цикла, приводили, как и следовало ожидать, к ускорению её разложения. Введение же в реакционную смесь олефина, например, бромистого аллила, вызывало в случае вышеупомянутых буферных оснований (кроме Na_2CO_3) полное ингибирование разложения – пероксикислота расходовалась только на эпексидирование (рис. 6.3.).

В то же время аллилбензол в присутствии безводного Na_2CO_3 вызывал интенсивное разложение пероксималеиновой, а 1,3-дихлор-2-бутен и натрий гидрокарбонат – пероксуксусной кислот (рис. 6.4.). Потери активного кислорода в присутствии олефина были значительно выше

Скорость разложения дихлор-, трихлор- и трифторпероксуксусных кислот олефин увеличивает на два порядка, а в присутствии добавок основания (пиридина) разложение осуществляется наряду с эпексидированием практически мгновенно (рис. 6.1.)¹⁴⁹.

Весьма эффективны в индуцировании радикального разложения пероксикислот циклические дибромиды, полученные на основе циклопентадиена и 1,3-циклогексадиена, хотя они окисляются значительно труднее родственных дибромалкенов с открытой цепью^{5,6}. Так, 3,5-дибром-1-циклопентен и 1,4-дибром-2-циклогексен практически нацело разлагают монопероксималеиновую, монопероксифталевую и пероксуксусную кислоты (рис. 6.5.) в присутствии добавок ДМФА с высоким выходом CO_2 , не претерпевая при этом никаких существенных превращений. Разбавление растворов пероксикислот основным растворителем (этилацетатом, диоксаном, тетрагидрофураном и др.) вызывает повышение скорости реакции и еще большее понижение выхода оксирана, в то время как введение добавок трихлоруксусной кислоты приводит к подавлению разложения – общая скорость расходования RCO_2H понижается, а выход оксирана возрастает.

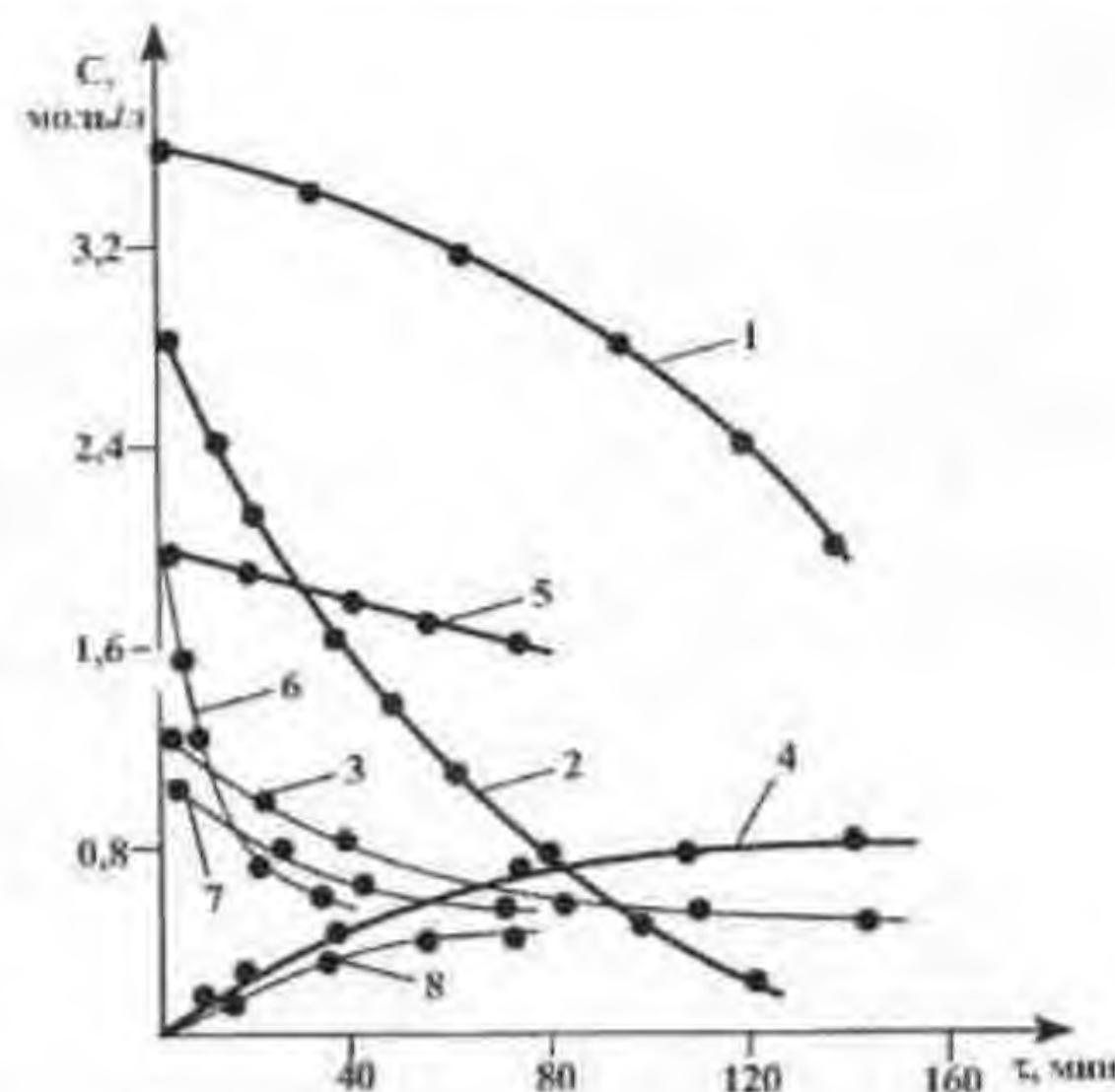


Рис. 6.4. Индуцирование олефинами разложения пероксуксусной (50°C) и монопероксифталевой (40°C) кислот в присутствии буферных оснований, соответственно NaHCO_3 и Na_2CO_3 .

Кинетические кривые расходования RCO_2H в холостых опытах и в условиях эпексидирования олефинов 1 – пероксуксусная кислота в холостом опыте; 2 – пероксуксусная кислота в тех же условиях в присутствии 1,3-дихлор-2-бутена; 3 – 1,3-дихлор-2-бутен; 4 – соответствующий оксид; 5 – монопероксифталевая кислота в холостом опыте; 6 – пероксикислота в тех же условиях в присутствии аллилбензола; 7 – аллилбензол; 8 – соответствующий оксид.

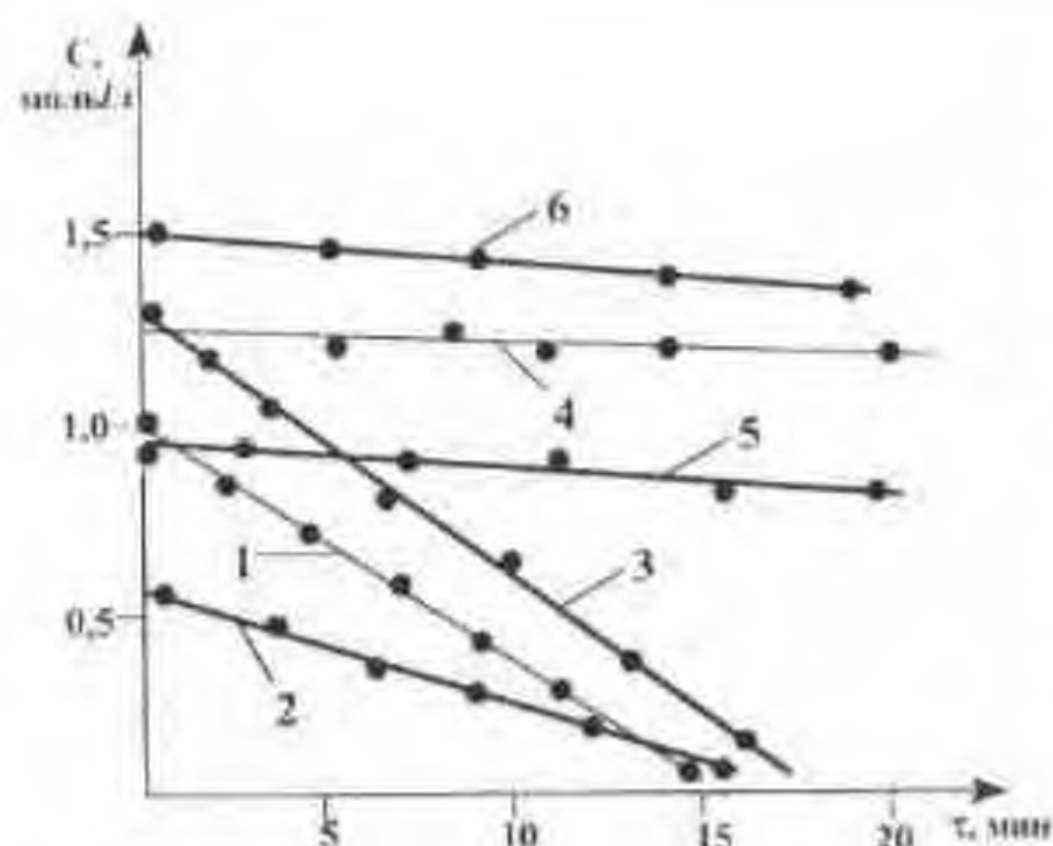


Рис. 6.5. Кинетические кривые разложения пероксикислот в присутствии 1,3-дибром-4-циклопентена и ДМФА (объемное соотношение 4-7М раствора пероксикислоты и ДМФА – 1:5). 1 – монопероксималеиновая кислота (20°C), 2 – монопероксифталевая кислота (30°C), 3 – пероксинукусная кислота (30°C); 4, 5, 6 – соответствующие им кинетические кривые изменения концентрации олефина.

рованное олефинами разложение пероксикислоты протекает лишь в строго определенном интервале концентраций основания и характеризуется максимумом (рис. 6.6.). Скорость индуцированного разложения определялась как разница между общей скоростью расходования RCO_2H и скоростью образования оксирана.

Установлен первый порядок реакции индуцированного разложения пероксималеиновой кислоты по аллилбромиду и метилметакрилату, причём, удельная скорость разложения пероксикислоты возрастает с увеличением нуклеофильности олефина (рис. 6.6.) и хорошо коррелируется σ^- Тафта заместителей ($\rho^- = 0,592$, $r = 0,995$)^{3,8,168}.

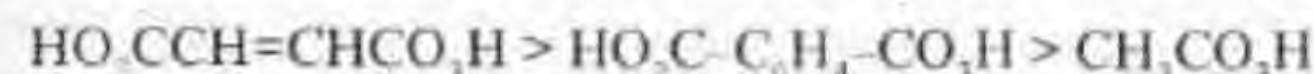
Следовательно, в стадию реакции, ответственную за разложение RCO_2H , включены как олефин, так и основание.

Влияние природы основания на исследуемую реакцию обнаруживается при замене ДМФА мочевиной. Вследствие большей основности последней

Как видно, отношение пероксикислот к олефинам весьма специфично и в высокой степени зависит от кислотно-основных свойств среды и условий сольватации.

Для более детального изучения бифункциональности действия олефина предприятия попытка смоделировать систему с планомерным изменением кислотно-основных свойств. С этой целью проведено эпоксилирование ряда олефинов пероксималеиновой, пероксифталевой и пероксинукусной кислотами в среде уксусной кислоты и других растворителей с постепенным наращиванием в них концентрации основных добавок – ДМФА или мочевины. Оказалось, что индуци-

максимум индуцированного разложения, достигается при меньшей концентрации основания (2,4 моль/л), а интенсивность его резко возрастает (рис. 6.6.). Что касается влияния на процесс природы пероксикислоты в системе "уксусная кислота-ДМФА", то с понижением ее электрофильности в ряду



способность к индуцированному разложению убывает значительно быстрее, чем их электрофильность по отношению к олефину, а интервал концентрации основания, в котором она реализуется, сужается.

Замена уксусной кислоты, как растворителя, этилацетатом, диоксаном и третбутиловым спиртом показала симбатность действия основания и основного растворителя – с повышением основности растворителя максимум скорости разложения достигается при меньших концентрациях ДМФА^{5,6}.

Как видно на рисунке 6.6., постепенное увеличение концентрации основания приводит к резкому переходу области индуцирования в область ингибирования олефином разложения пероксикислот (для монопероксималеиновой кислоты ингибирование наблюдается в интервале концентраций ДМФА 3,8–4,8 моль/л). Эта область также характеризуется максимумом, с которым связано заметное увеличение эффективной константы скорости эпоксилирования (рис. 6.7.).

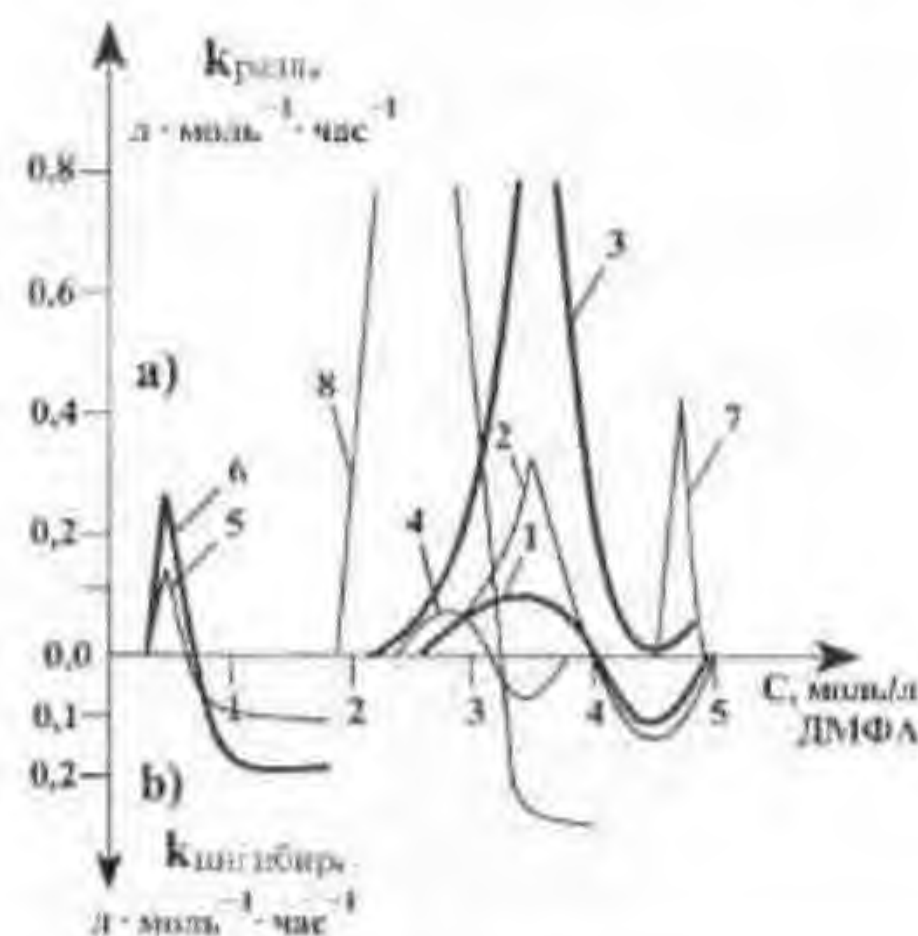


Рис. 6.6. Совмещённые по оси X графики зависимости удельных скоростей индуцированного олефинами разложения (а) и ингибирования разложения (б) пероксикислот от концентрации ДМФА (1-7) и мочевины (8) в уксусной кислоте

Монопероксималеиновая кислота (40°C): 1 – метилметакрилат, 2 – бромистый аллил, 3 – аллилбензол;

Монопероксифталевая кислота (50°C): 4 – бромистый аллил;

Пероксинукусная кислота (60°C): 5 – бромистый аллил, 6 – 1,4-диметоксн-2-бутен;

Монопероксималеиновая кислота с добавкой малеиновой (1 моль/л): 7 – бромистый аллил;

Монопероксималеиновая кислота с добавкой мочевины (50°C): 8 – бромистый аллил.

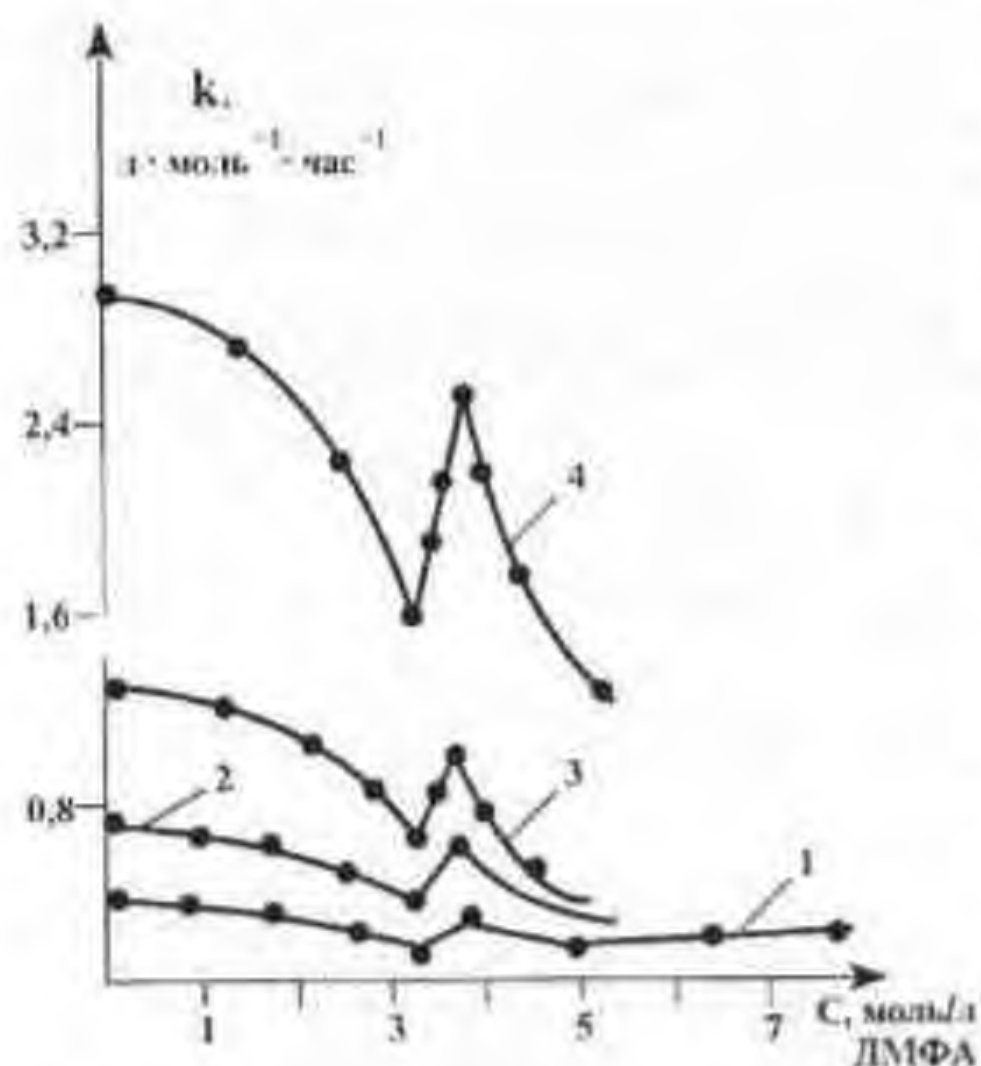


Рис. 6.7. Зависимость эффективных констант скоростей эпексидирования олефинов пероксималеиновой кислотой от разбавления реакционной смеси ДМФА (40°C): 1 — метилметакрилат; 2 — бромистый аллил; 3 — этилаллиловый эфир; 4 — аллилбензол.

активации (66–85 кДж/моль) являются признаком высокой упорядоченности активированных комплексов и включения их в систему ассоциатов, обеспечивающих синхронность электронных перемещений. Как и в случае спонтанного разложения пероксикислот, разрушение ассоциатов снижает интенсивность процесса. При разбавлении реакционной смеси олефином или инертным растворителем, степень индуцированного разложения, например, монопероксималеиновой кислоты существенно понижается: в случае метилметакрилата — с 72% до 10%, а бромистого аллила — с 58 до 8%.

Приведенные данные позволяют заключить, что способность олефинов подавлять или индуцировать разложение гидропероксидов различных типов является функцией природы и концентрации реагентов, кислотно-основных ассоциатов, а также специфических, часто не предсказуемых взаимодействий.

С повышением реакционной способности олефина в ряду: метилметакрилат < бромистый аллил < аллилфениловый эфир потери активного кислорода пероксуксусной кислотой уменьшаются, а аллиловый спирт и аллилбензол исключают их полностью^{5,218}.

Изменение отношения олефина к пероксикислоте при переходе от области индуцирования к ингибированию разложения свидетельствует о скачкообразном изменении структуры ассоциатов по мере увеличения в растворе концентрации основания, что свойственно для кислотно-основного комплексообразования.

Узкий интервал концентрации основания, обеспечивающий индуцированное разложение пероксикислот (рис. 6.6.), и низкие значения эффективной энергии

6.2.3. Ассоциация пероксикислоты с олефином. Автоускорение и автоторможение реакции эпексидирования. Эффект разбавления

Кинетические исследования превращений в системе «олефин–основание»^{5,7,221–228} приводят к выводу о способности RCO_2H ассоциироваться с олефином с образованием электронодонорно-акцепторного комплекса (ЭДАК, π -комплекса).

На примере галондильных алкенилов, аллилбензола^{5,221–225}, циклогексена²²¹ и других олефинов показано, что зависимость начальной скорости эпексидирования от концентрации олефина имеет сложный характер (рис. 6.8.). На первом этапе, при концентрации олефина до 4–4,2 моль/л, наблюдается прямая зависимость W_0 [олефин] и первый порядок реакции по олефину. При дальнейшем наращивании концентрации последнего W_0 резко возрастает, что указывает на нестехиометрическую сольватацию пероксикислоты олефином, значительно повышающую вероятность их эффективного столкновения. Низкая кажущаяся энергия активации образования ЭДАК указывает на его ассоциативный характер.

О том, что концентрация ЭДАК и исходных реагентов соизмеримы, свидетельствует факт полного или частичного подавления олефином спонтанного разложения пероксикислот, вызванного буферным основанием или основным растворителем.

Донорно-акцепторная координация пероксикислоты с олефином конкурирует с Н-комплексобразованием. С этим связаны явления автоускорения и автоторможения реакции эпексидирования.

Причиной автоускорения реакции чаще всего является десольватация молекул пероксикислоты в результате образования в качестве побочного продукта эпексидирования более сильного Н-комплексобразователя — родственной кислоты, хотя на первом этапе после смешивания реагентов реак-

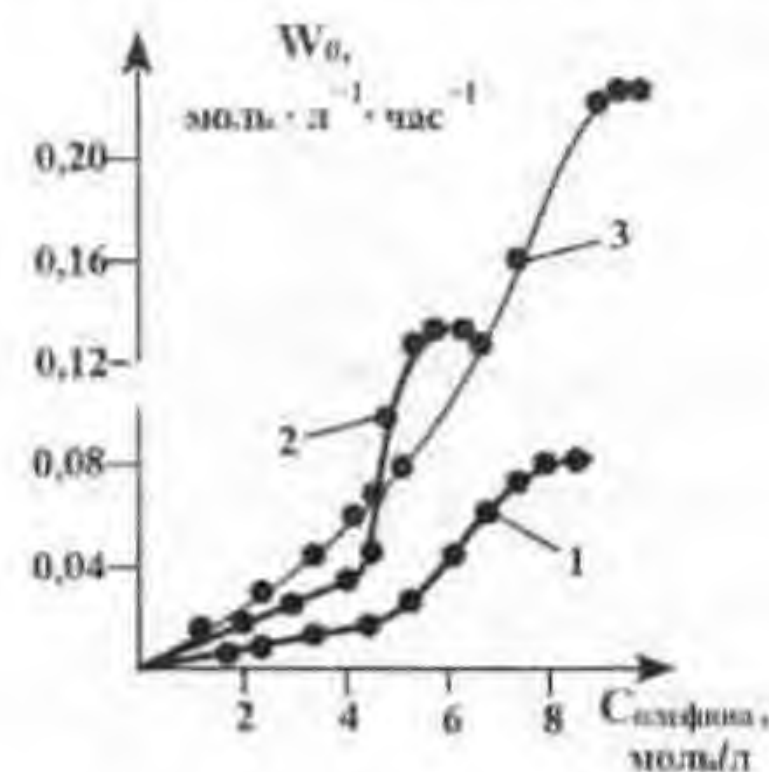


Рис. 6.8. Зависимость скорости реакции эпексидирования от концентрации олефина при постоянной начальной концентрации пероксималеиновой кислоты: 1 — метилметакрилат, $[\text{RCO}_2\text{H}]_0 = 0,12 \text{ моль/л}$ (50°C); 2 — бромистый аллил, $[\text{RCO}_2\text{H}]_0 = 0,07 \text{ моль/л}$ (30°C); 3 — аллилбензол, $[\text{RCO}_2\text{H}]_0 = 0,04 \text{ моль/л}$ (20°C).

ция может контролироваться диффузионным фактором, то есть достаточно медленным установлением оптимальной ассоциативной структуры раствора. Кроме того, реакции эпексидирования благоприятствует повышение общей кислотности раствора, способствующей отщеплению аниона кислоты из промежуточного комплекса "олефин-пероксикислота".

Эффект автоускорения является общим признаком ряда гетеролитических реакций, в частности, ацилирования гидропероксидов и разложения пероксикислот²⁹, подверженных бифункциональному катализу.

И, наконец, как отмечено выше, причиной автокатализа может быть нестехиометрическая ассоциация $\text{RCO}_3\text{H} \cdot n(>\text{C}=\text{C}<)$ в условиях большого избытка олефина (рис. 6.8.) или быстро растущего по ходу реакции соотношения $[>\text{C}=\text{C}<]/[\text{RCO}_3\text{H}]$.

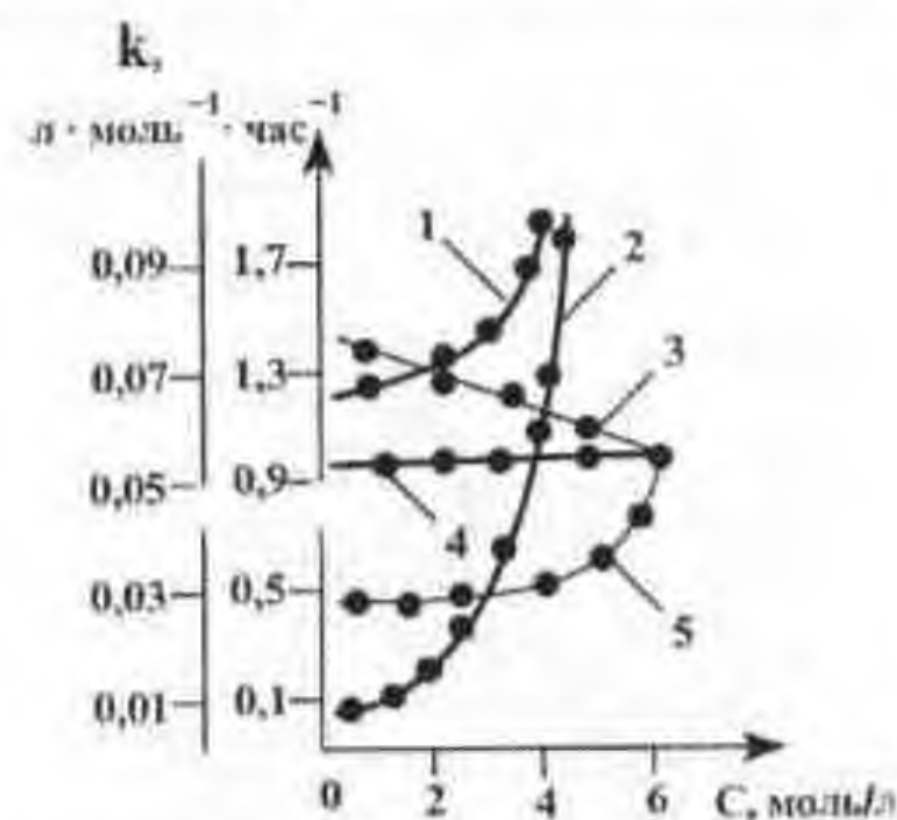


Рис. 6.9. Эффект разбавления. Зависимость удельных скоростей (k) образования эпибромгидрина от концентрации пероксикислоты в реакции эпексидирования бромистого аллила в органических растворителях (40°C).
Монопероксималяновая кислота (шкала слева):
1 — нитрометан; 2 — диоксан;
Пероксиуксусная кислота: 3 — бензол; 4 — уксусная кислота; 5 — ДМФА.

дирования прекращается при значительных концентрациях реагентов. Такое явление обнаружено при эпексидировании олефинов в ДМФА монопероксифталевой и монопероксималяновой кислотами. На его ассоциативную природу указывает аномально высокий температурный коэффициент реакции ($E_{\text{акт}} > 120 \text{ кДж/моль}$), а также значительное увеличение выхода оксирана при повышении температуры. Например, выход эпибромгидрина за период превращения RCO_3H в реакции окисления бромистого аллила при 40, 50 и

60°C составлял соответственно 15,5; 20,0; 30,0%. Как известно, повышение температуры вызывает разрушение ассоциатов, что делает группу $-\text{CO}_3\text{H}$ более доступной для олефина. Замечено, что уксусная кислота, как растворитель, блокирует пероксиуксусную — разбавление концентрированных растворов $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$, полученных на основе уксусного ангидрида, бензолом (рис. 6.9.) и даже ДМФА²³ повышает скорость эпексидирования соответственно бромистого аллила и метилметакрилата.

Таким образом, подчинение реакции эпексидирования уравнению второго порядка является лишь частным случаем её кинетики. $K_{\text{эф}}$ сохраняет постоянство во времени лишь в тех случаях, когда образующаяся в реакции кислота и оксиран существенно не изменяют протондонорно-акцепторные свойства среды.

Влияние ассоциативных явлений на скорость реакции эпексидирования находит выражение в эффекте разбавления — разрушение межмолекулярных Н-связей ведёт, как правило, к понижению эффективной константы скорости реакции (рис. 6.9.).

Важно в этой связи подчеркнуть, что разбавление очищенной (99%) пероксилауриновой кислоты приводит к значительному снижению эффективной константы скорости эпексидирования, хотя следовало бы ожидать, что согласно механизму Бартлетта-Линча¹⁷ увеличение доли мономеров RCO_3H с внутримолекулярной водородной связью окажет обратное влияние. Так, константа скорости эпексидирования 1-гексена в бензоле (1 моль/л, 30°C) при концентрациях пероксилауриновой кислоты 1,5 и 0,5 моль/л составляют соответственно $1,15 \cdot 10^{-4}$ и $0,84 \cdot 10^{-4} \text{ л/моль}$. Из этого следует, что пероксикислота в момент передачи активного кислорода субстрату нуждается в электрофильном воздействии извне, и даже слабые межмолекулярные Н-связи способствуют отщеплению из промежуточного комплекса аниона кислоты.

В зависимости от природы ассоциатов и концентрации реагентов весьма существенно варьируются значения кажущейся $E_{\text{акт}}$ реакции. Например, $E_{\text{акт}}$ эпексидирования бромистого аллила монопероксималяновой кислотой в нитрометане изменяется в пределах 57–80 кДж/моль.

В значительной мере эти вариации определяются стадией координации реагентов и образования ЭДАК. Установлена эмпирическая зависимость: чем интенсивнее и лабильнее система протондонорно-акцепторных связей, тем чувствительнее она к температурным изменениям и, следовательно, больше температурный коэффициент предравновесной стадии образования ЭДАК и общая $E_{\text{акт}}$ ^{23,29}. Так, наибольшая кажущаяся $E_{\text{акт}}$ характерна для концентрированных растворов пероксикислот, хотя скорости реакции при этом максимальны. Разбавление пероксикислот растворителем до кон-

центрации 1,0-2,0 моль/л приводит к частичному разрушению ассоциатов, а введение кислот и оснований к образованию более жестких Н-связей. В этих случаях $E_{ак}$ уменьшается, а отрицательные значения энтропии активации увеличиваются. В разбавленных же растворах ($[RCO_2H]=0,2-0,5$ моль/л) характер зависимости изменяется – с повышением основности растворителя возрастает интенсивность Н-связей, эффективная $E_{ак}$ увеличивается.

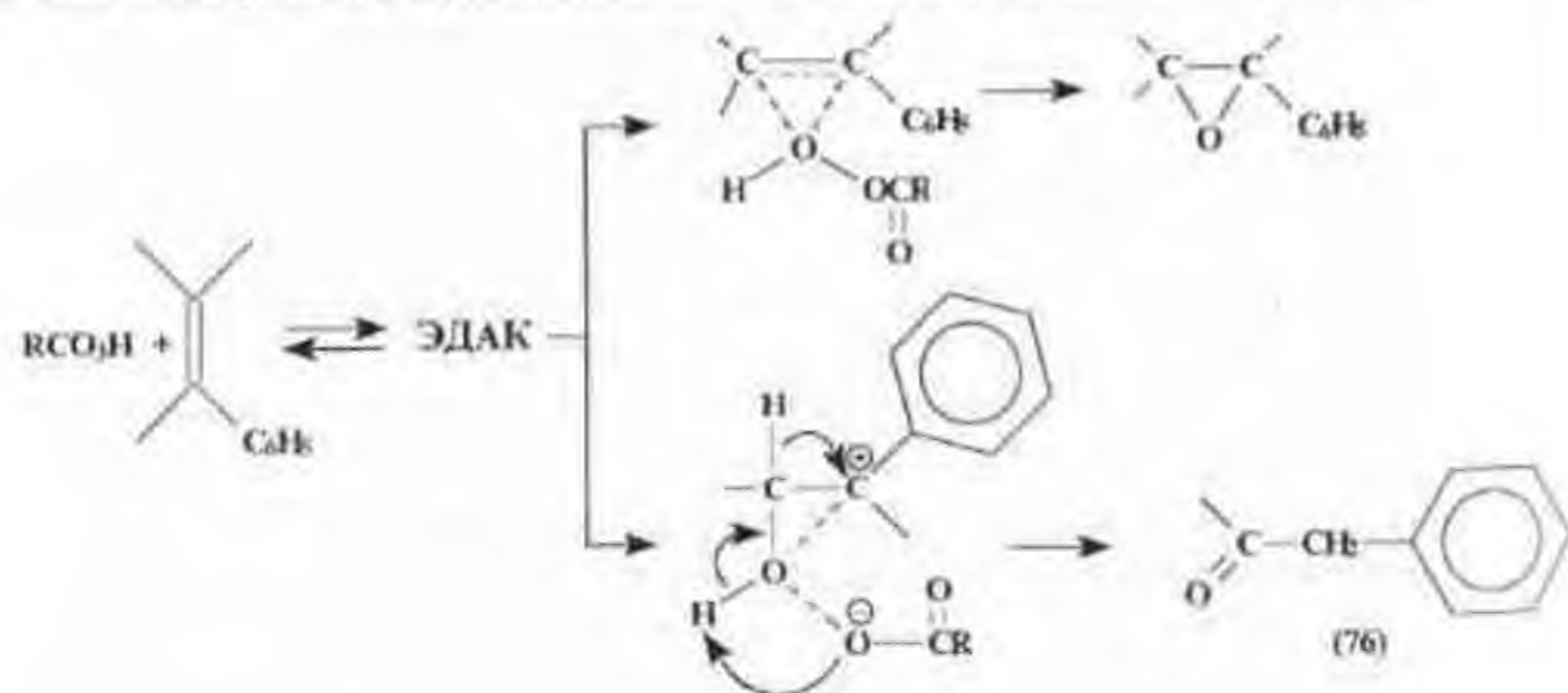
Существенный вклад в изменение $k_{накл}$ вносят и способные к ассоциации функциональные группы в молекулах реагентов (см. п. 6.3.1.).

6.2.4. Параллельные превращения комплекса "олефин- RCO_2H "

Структура ассоциатов и сольватационные эффекты приводят к тому, что взаимодействие пероксикислоты с олефином может развиваться по нескольким направлениям. Наряду с эпексидированием и индуцированным разложением RCO_2H возможны и другие превращения. Ранее были высказаны предположения¹⁷, что в достаточно кислой среде может образовываться протонированный оксиран, способный далее диспропорционировать в продукты изомеризации и раскрытия эпексидного цикла. Возможность таких превращений доказана с помощью кинетических методов^{5, 219, 224, 225}.

Так, если в подкисленных растворах пероксикислот продукты раскрытия эпексидного цикла при эпексидировании бромистого аллила и других олефинов накапливаются в результате трансформации первоначально образующихся оксиранов, то циклогексен и метилциклогексен образуют гликоли минуя стадию оксирана²²⁴.

Оксосоединения, образующиеся параллельно с изомерными оксиранами, обнаружены при окислении стирола и 1-фенилциклогексена:



Добавки к исходным реагентам оксиранов не изменяли начальную скорость образования карбонильных соединений (76). Характерно, что вероятность образования оксосоединения при окислении стирола значительно больше, чем в случае 1-фенилциклогексена в связи с нарушением копланарности колец и повышением энергии промежуточного карбониевого иона. Продукты реакции образуются из разных активированных комплексов, о чём свидетельствуют активационные параметры. Причём, энтропия активации образования оксосоединения значительно меньше, поскольку перегруппировка в меньшей мере контролируется стерическим фактором.

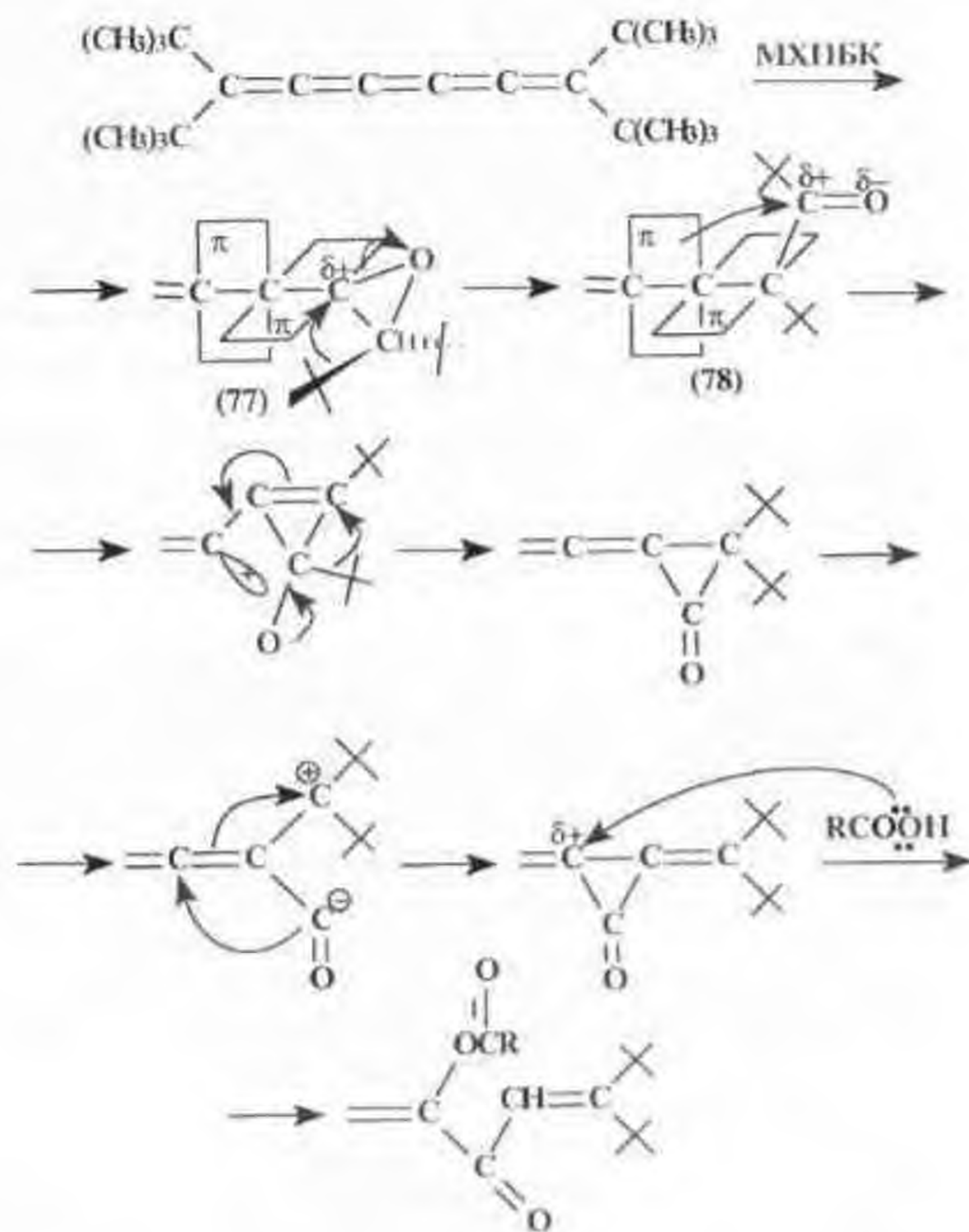
Направление окисления 1-фенилциклогексена зависит от специфической сольватации. Например, скорость его окисления в диэтиловом эфире выше, чем в тетрагидрофуране, хотя они близки по основности. Кроме того, в отличие от эфира ТГФ способствует образованию значительного количества диола.

Подобным образом природа растворителей влияет на конечный результат окисления некоторых диаллиловых эфиров дикарбоновых кислот²²⁵.

Закономерно, что чем сильнее пероксикислота, тем больше выход гликолей. Однако сравнение результатов, полученных при использовании близких по основности растворителей, позволяет судить о существенной роли специфической сольватации и, в частности, структурных особенностей клетки растворителя. При эпексидировании диаллилмалеата пероксималеиновой кислотой в диэтиловом эфире, диоксане и тетрагидрофуране выход гликолей составляет соответственно 12,0; 34,5; 100%. А при использовании в качестве окислителя пероксиуксусной кислоты в присутствии буфера ($CH_3COOH + CH_3COONa$) гликоля образуется меньше (13%), чем в этилацетате (44,5%).

В работах^{7, 220} показано, что в эндо-производных норборнена продукты раскрытия эпексидного цикла образуются, минуя стадию образования оксирана, за счёт трансаннулярной атаки нуклеофильной группы на углерод кратной связи синхронно с её взаимодействием с RCO_2H .

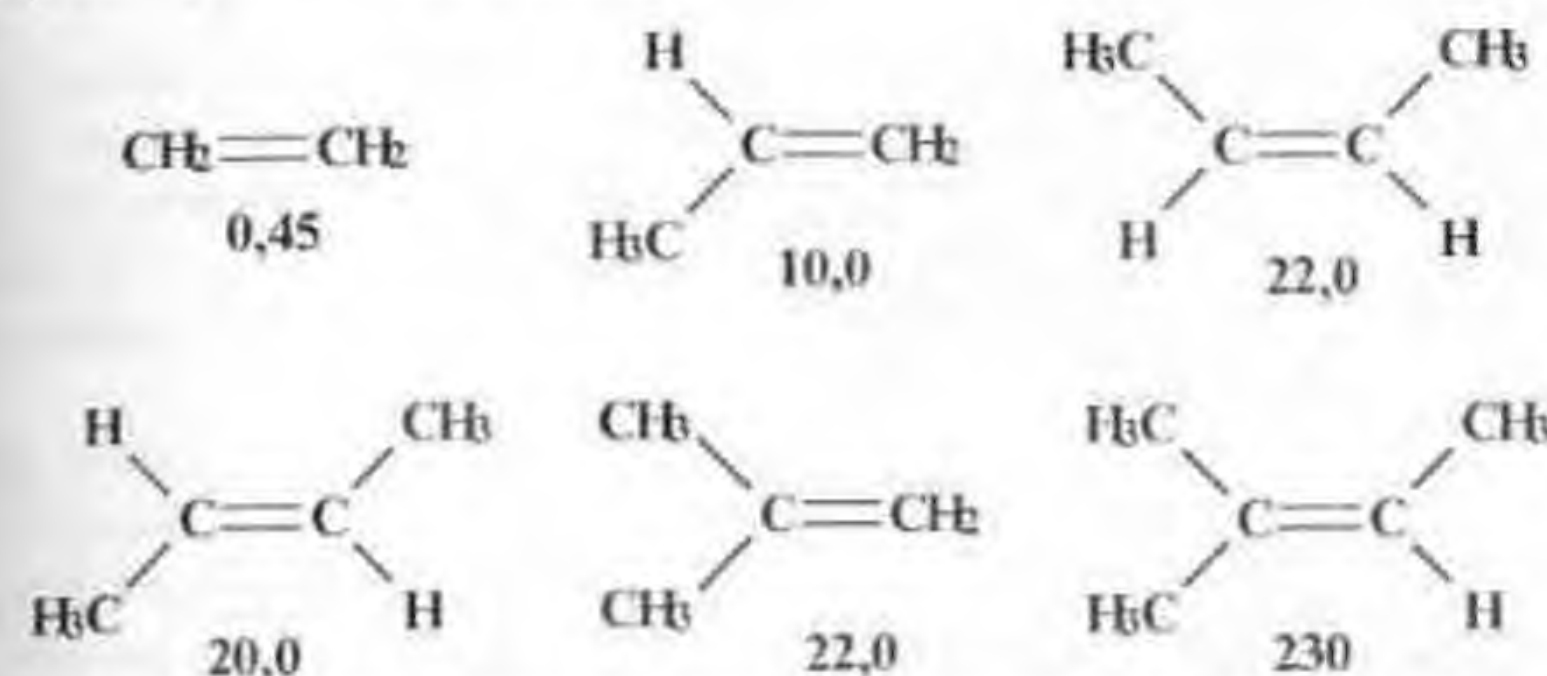
Не исключено, что в реакции пероксикислотного окисления пространственно затруднённых /4/- и /5/-кумуленов²²⁶, вероятный механизм которого представлен нами ниже, промежуточный кетон (78) образуется в результате диспропорционирования комплекса " $RCO_2H \cdot >C=C<$ ", а не изомеризации оксирана (77), так как последний в продуктах реакции не был обнаружен.



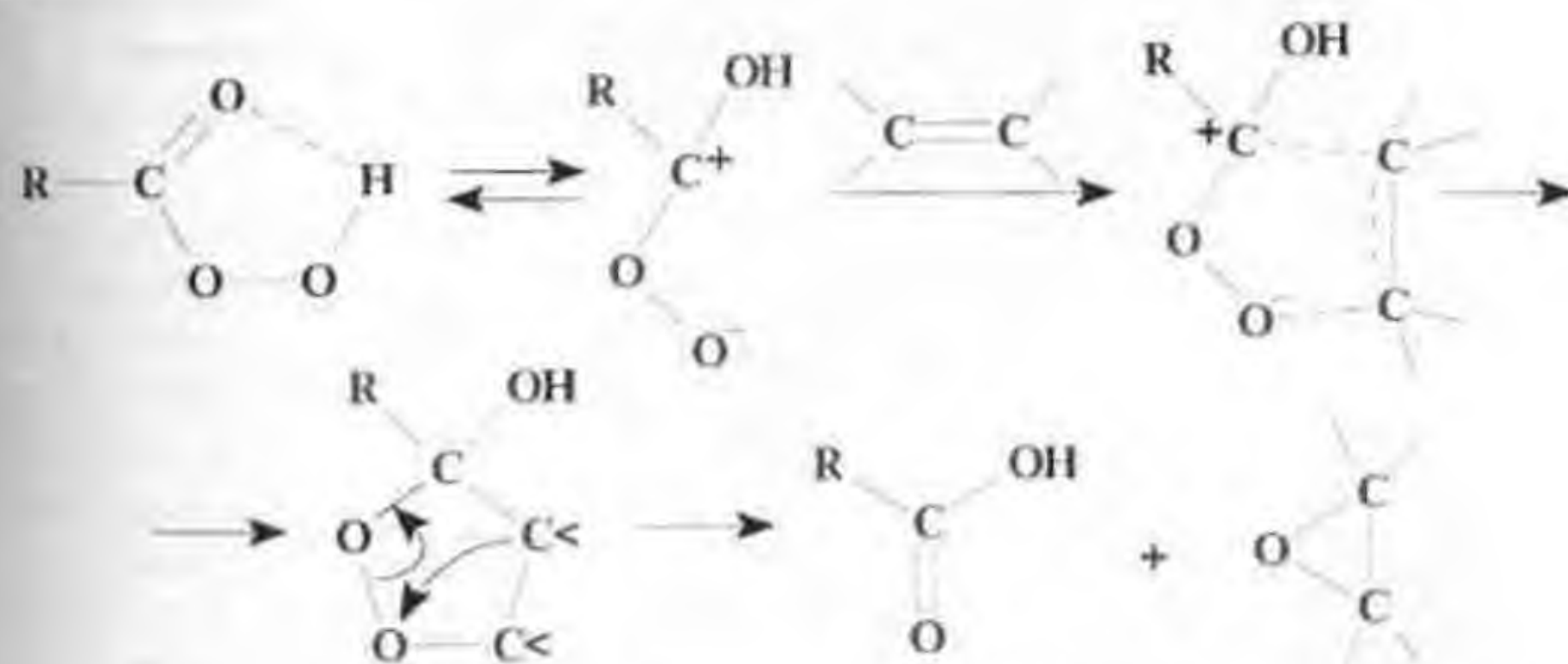
6.3. Стереохимические аспекты эпексидирования олефинов пероксикислотами в сравнении с другими пероксидами

Реакция эпексидирования алкенов алифатического ряда пероксикислотами, как было принято считать до последнего времени^{17,227}, практически не зависит от стерических препятствий и контролируется, в основном, элект-

ронным фактором, что демонстрируется относительными скоростями окисления ряда производных этилена²²⁸.



Причиной такой закономерности является трёхцентровый характер промежуточного состояния "олефин-пероксикислота" и растянутость его по координате реакции. Эти данные свидетельствуют против альтернативного механизма реакции Прилежаева, рассматривающего пероксикислоту как 1,3-диполь:



Подобного типа реакции характеризуются высокой пространственной упорядоченностью пятичленного ПС и чувствительностью к стерическим препятствиям – введение хотя бы одного алкильного заместителя в олефин привело бы к снижению скорости реакции⁵. Другим аргументом против дипольного механизма могут служить результаты сравнения реакционной способности циклогексена и норборнена. Напряжённая олефиновая связь в последнем делает его хорошим 1,3-дипольофилом, в связи с чем в реакции, например, с фенилазидом, протекающей через типичное пятичленное ПС,

норборнен активнее циклогексена в $5,7 \cdot 10^3$ раз²²⁹. В то же время в условиях эпексидирования пероксиуксусной кислотой их реакционная способность соизмерима – отношение скоростей составляет 5,92²³⁰.

При изучении замещённых пропенов и 2-бутенов японские авторы²³¹ наблюдали некоторые отклонения в корреляции скорости их эпексидирования пероксибензойной кислотой индукционными постоянными алкильных радикалов и объяснили их гиперконъюгационными эффектами звеньев CH и CH_2 . Тем более неожиданным оказался представленный ниже эффект альтернации в реакции эпексидирования⁶⁻⁸.

В последние годы получены новые данные^{5-7, 220-225, 233, 233} как о микроэффектах стереоэлектронного характера в ПС, так и макростереоэффектах дальнего действия на стадии сближения и координации реагентов, позволяющих сформулировать концепцию пространственной совместимости реагентов. Особым случаем проявления всей совокупности этих факторов является стереонаправленное, асимметрическое эпексидирование.

6.3.1. Стерические препятствия копланарной ориентации реагентов. Эффект альтернации. Эффект сольватации удалённых функциональных групп. Превалирование стерического фактора над электронным. Стерические эффекты сольватации

Сравнительно недавно установлено, что скорость реакции эпексидирования зависит от длины и конформации молекулярных цепей олефинов и пероксикислот^{225, 232}. Зависимость $k_{\text{эпокс}}$ от числа атомов (n) углерода в пероксикислотах $\text{C}_1\text{--C}_{12}$ имеет вид ломаной кривой (альтернирующий эффект) (рис. 6.10., 6.11.). Такой же характер имеет зависимость скорости эпексидирования пероксилауриновой кислотой олефинов $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ с общей тенденцией к некоторому повышению $k_{\text{эпокс}}$ с удлинением цепи (рис. 6.12.). Удивительны столь существенные отличия в активности пероксикислот и олефинов, отличающихся на одно звено CH_2 , что отчётливо видно на примере 1-гексена и 1-гептена (рис. 6.10.). В случае эпексидирования цис-3-метил-1,2,5,6-тетрагидрофталевого ангидрида (рис. 6.11.) очевидно проявление максимума при числе атомов углерода в RCO_2H , кратном четырём. Следовательно, альтернирующее изменение конформации остатка R и молекулы в целом при наращивании углеродной цепи может способствовать, либо, наоборот, препятствовать сближению и координации реагентов, затрудняя их копланарную ориентацию.

Альтернирующий эффект в реакции эпексидирования

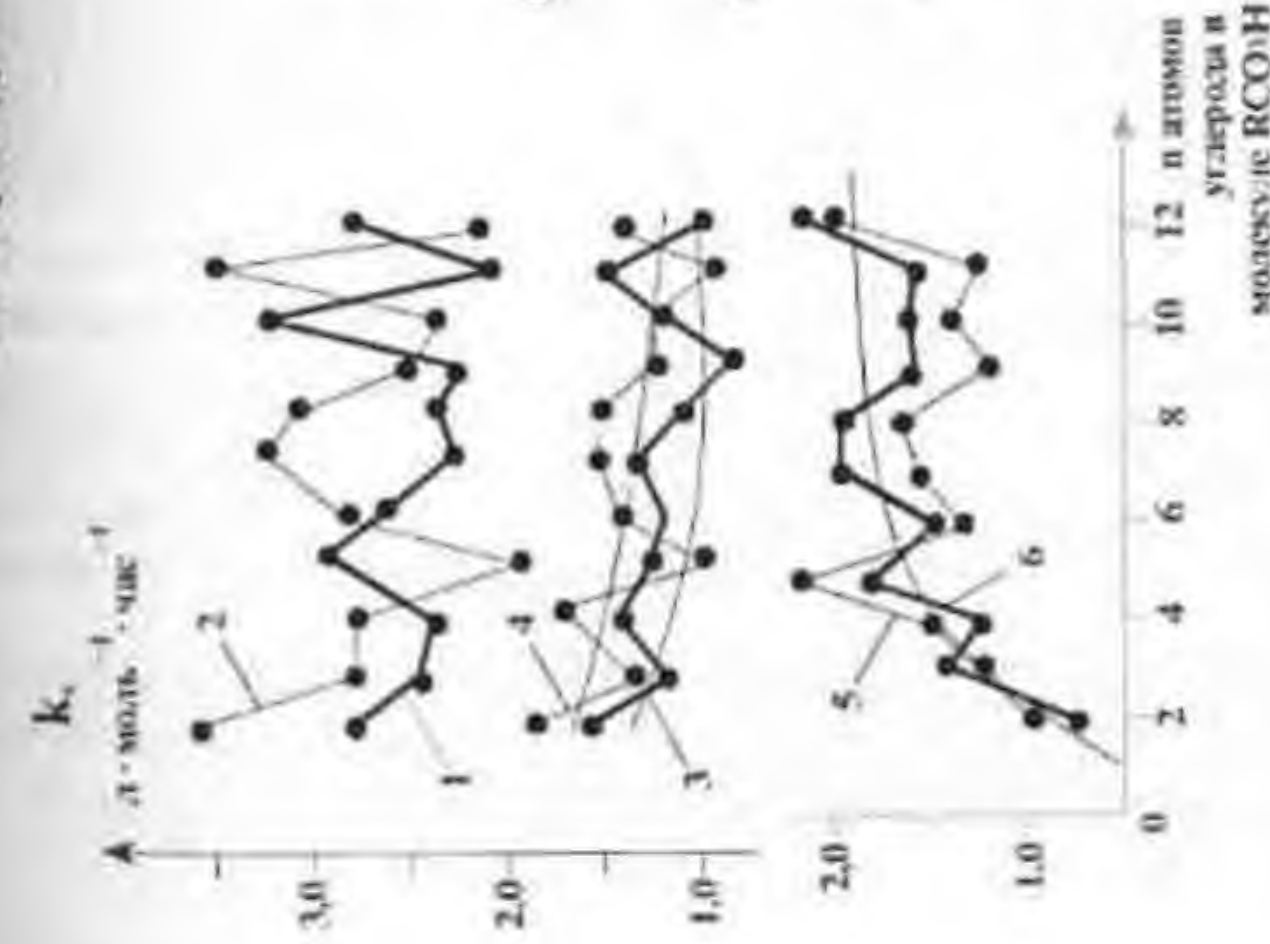


Рис. 6.10. Зависимость $k_{\text{эпокс}}$ 1-гексена (1,3,5) и 1-гептена (2,4,6) от числа атомов углерода (n) в молекуле пероксикислоты RCO_2H алифатического ряда. В белом: 1,2-50 °C, 3,4-40 °C. В этикетке: 5,6-60 °C.

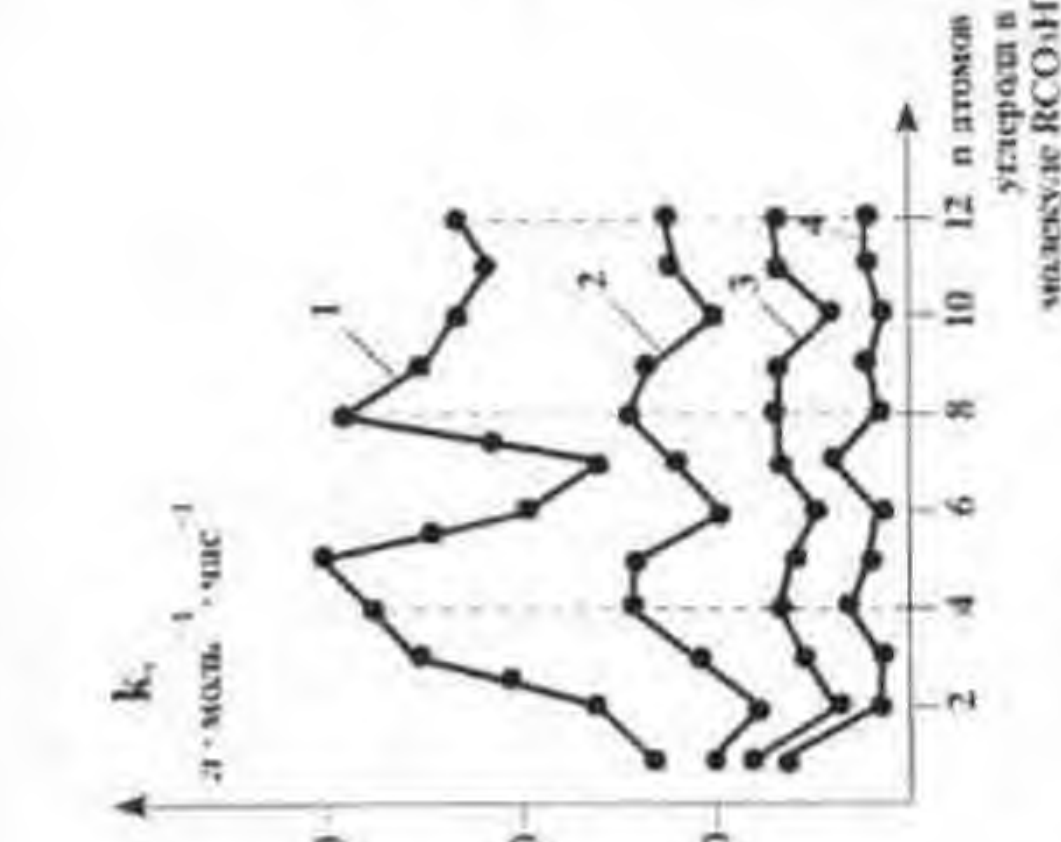


Рис. 6.11. Зависимость $k_{\text{эпокс}}$ цис-3-метил-1,2,5,6-тетрагидрофталевого ангидрида от длины углеродной цепи RCO_2H . 1-50 °C, 2-40 °C, 3-30 °C, 4-20 °C.

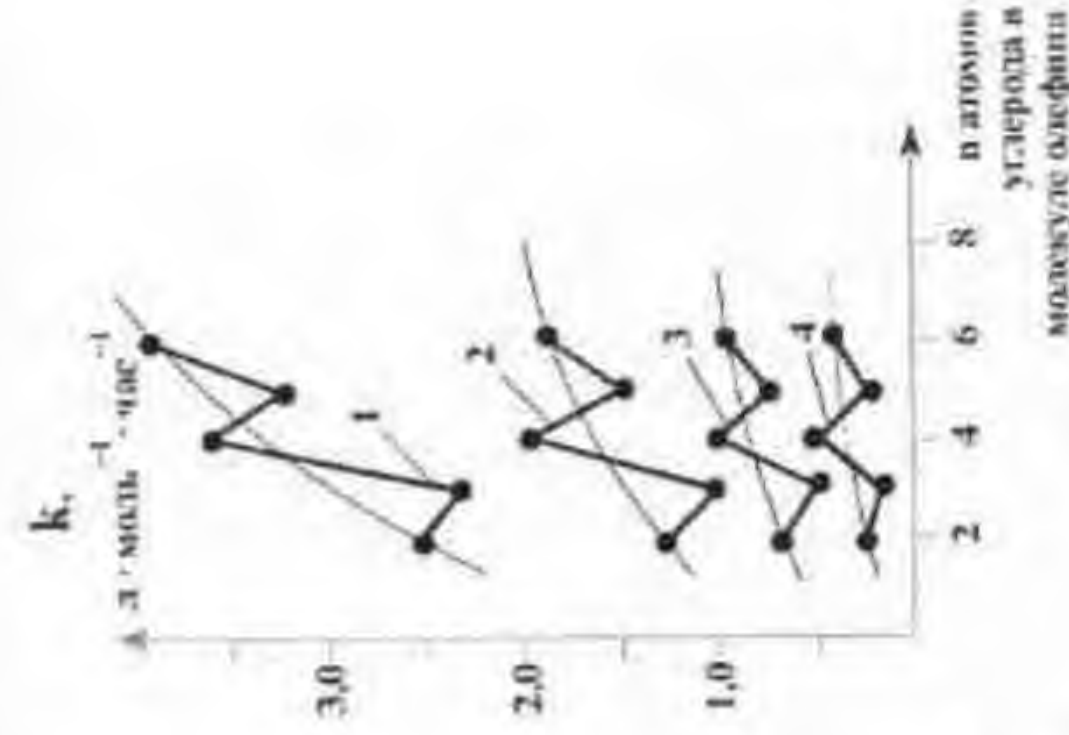
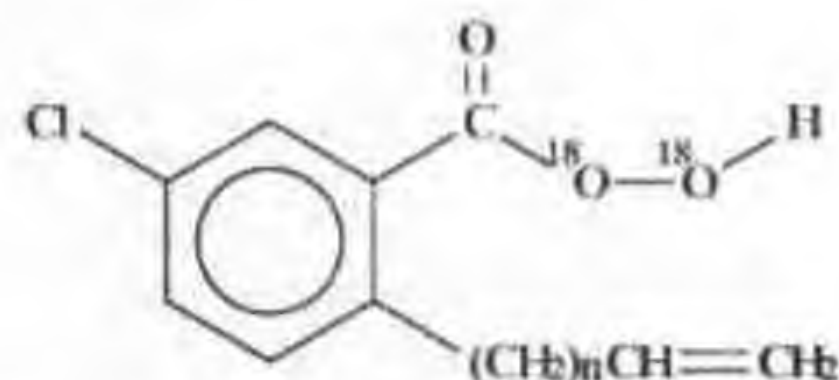


Рис. 6.12. Зависимость $k_{\text{эпокс}}$ α -олефинов пероксилауриновой кислотой от числа атомов (n) углерода в молекуле олефина. 1-50 °C, 2-40 °C, 3-30 °C, 4-20 °C.

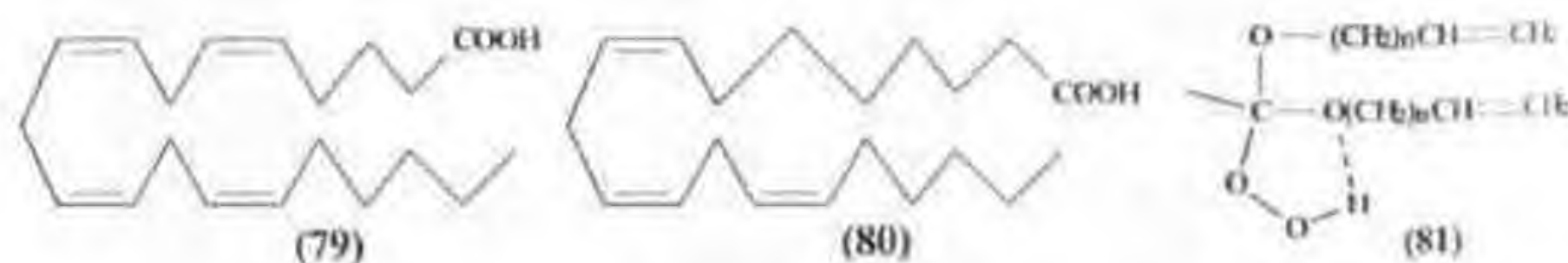
Характер кривых альтерации существенно зависит от природы растворителя (рис. 6.10.). В основном растворителе – этилацетате длинноцепные RCO_2H неожиданно оказываются более эффективными окислителями, чем низшие пероксикислоты ($\text{R}=\text{H}, \text{CH}_3$). Этот факт можно объяснить липофильным характером длинной алкильной части, препятствующим сольватации молекулы пероксикислоты. В инертном же растворителе – бензоле, не сольватирующем пероксикислоты, сила последних определяется электронным и стерическим факторами – с возрастанием объёма R эпоксилирующая способность RCO_2H понижается.

Реальная картина альтерации, несомненно, сложнее, поскольку длинные углеродные цепи склонны к закручиванию. Весьма показательны в этом плане данные по эпоксированию алкенильного заместителя в меченной *m*-хлорпероксибензойной кислоте²¹⁰



По распределению метки в продуктах реакции установлено, что при $n=1$ реализуется межмолекулярный процесс эпоксирования, а при $n=9$ – в основном внутримолекулярный. Как видно, закручивание молекулы и образование 16,5-членного цикла обеспечивает необходимую для внутримолекулярного эпоксирования ориентацию олефиновой связи группы CO_2H .

Регioseлективное внутримолекулярное эпоксирование кратной связи 14,15 имело место в пероксикислотах – производных полиеновых кислот эйкоза-цис-5,8,11,14-тетраеновой (79) и эйкоза-цис-8,11,14-триеновой (80)²¹¹



Внутримолекулярное же окисление в гидропероксидах (81), полученным на основе некоторых ортоэфиров и кеталей¹¹⁶, реализуется при значительно меньшем удалении двойной связи от пероксидного кислорода – при $n=2$.

Стерические препятствия, обусловленные увеличением размеров молекул реагентов обнаруживаются и на других реакционных сериях. Так, при эпоксировании бромистого аллила в ряду пероксикислот: пероксуксусная – пероксипропионовая – пероксимасляная – пероксилауриновая – возрастают потери активного кислорода за счёт их индуцированного разложения¹⁶³, метиленикклододекан оказывается несравненно менее активным в реакции с пероксуксусной кислотой, чем метилениклогексан и метиленициклогептан (относительные скорости равны соответственно 0,21; 1,0; 1,12)¹⁶⁴, а скорость эпоксирования первой олефиновой связи диаллиловых эфиров дикарбоновых кислот $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{OOC}(\text{CH}_2)_n\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ заметно понижается при $n>2$ (рис. 6.13.)²²⁵, хотя акцепторное влияние группы COOR с увеличением n быстро затухает.

Существенное влияние на $k_{\text{эпокс}}$ оказывает сольватация функциональных групп, удалённых от реакционного центра^{220,225,233}. Такая сольватация приводит, вероятно, как и увеличение размеров, к некоторой потере молекулами реагентов вращательных степеней свободы и уменьшает вероятность их эффективного столкновения. В частности, установлено, что скорость эпоксирования (k_2) моноэпоксидов диаллиловых эфиров дикарбоновых кислот значительно ниже скорости введения (k_1) первого эпоксидного цикла ($k_1/k_2 = 4$)¹⁷³. При $n \geq 2$ это факт нельзя объяснить электроноакцепторным влиянием эпоксидного цикла. В то же время очевидно, что основность сложноэфирной группы вследствие эпоксирования аллильного фрагмента возрастает и, вероятно, способствует вовлечению её в более жёсткие Н-связи. Необычное влияние заместителей R обнаружено при окислении пероксуксусной кислотой эфиров сорбиновой кислоты

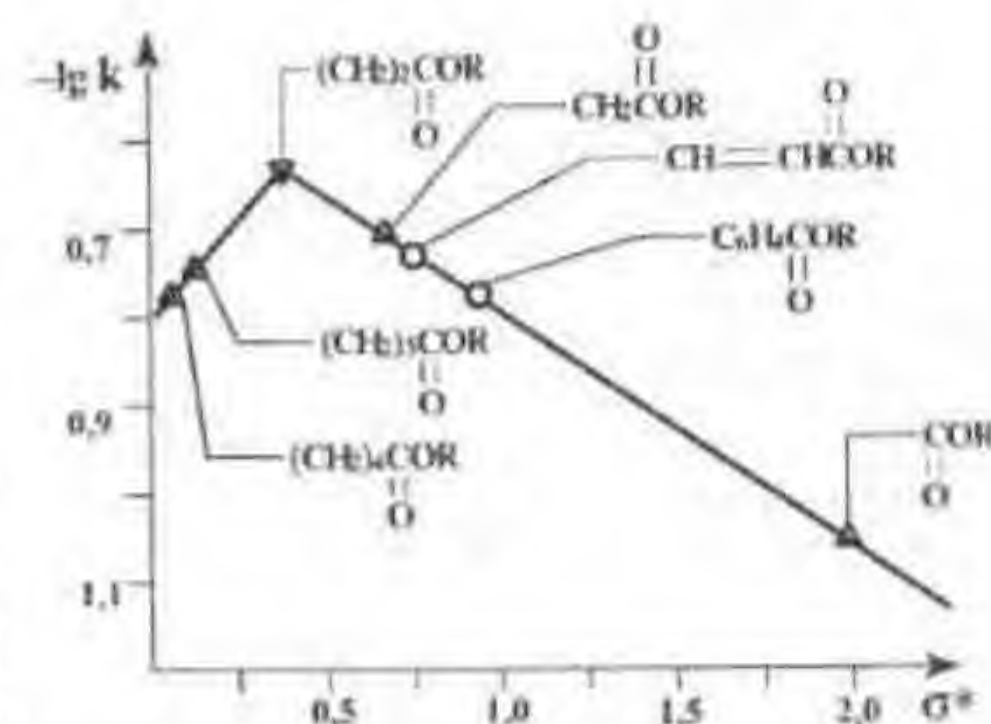
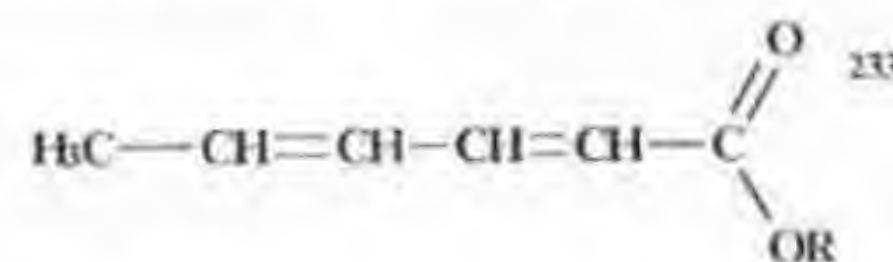
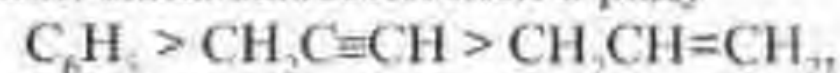


Рис. 6.13. Падение константы скорости эпоксирования (k) диаллилового эфира дикарбоновой кислоты $\text{ROOC}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}$ при увеличении числа метиленовых звеньев более двух

В то же время очевидно, что основность сложноэфирной группы вследствие эпоксирования аллильного фрагмента возрастает и, вероятно, способствует вовлечению её в более жёсткие Н-связи. Необычное влияние заместителей R обнаружено при окислении пероксуксусной кислотой эфиров сорбиновой кислоты



Корреляционный анализ влияния R на константу скорости эпексидирования удалённой олефиновой связи (рис. 6.14.) показал, что понижение электроноакцепторной силы заместителей в ряду



как и следовало ожидать, повышает скорость реакции.

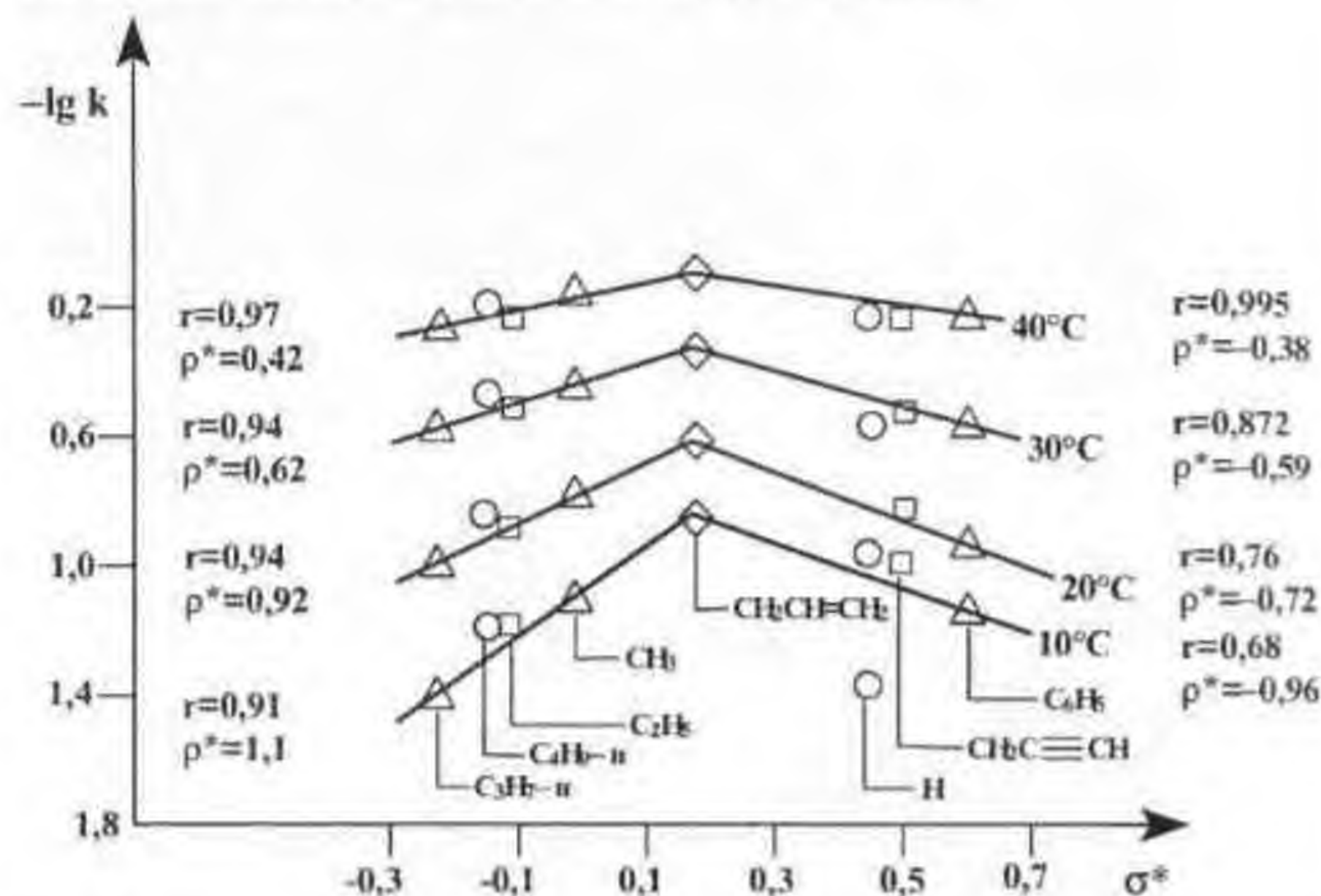
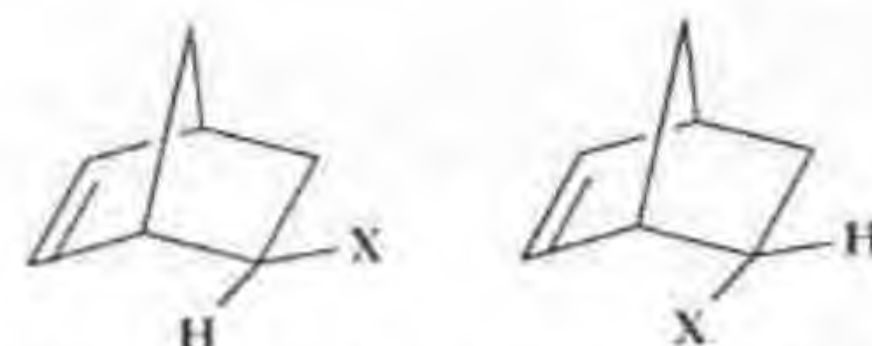


Рис. 6.14. Падение скорости эпексидирования эфира сорбиновой кислоты при замене в стерической части акцепторного заместителя (R) донорным.

Однако при переходе к электронодонорным алкильным заместителям реакция неожиданно замедляется. При этом проявляется тенденция понижения скорости с увеличением объёма R. По-видимому, усиление электронодонорного характера алкильного заместителя и связанное с ним повышение основности карбонильного кислорода увеличивает степень сольватации сложноэфирной группы. Таким образом усиливается блокировка молекулы ненасыщенного сложного эфира H-кислотами подобно тому, что наблюдалось в случае моноэпоксидов диаллиловых эфиров дикарбоновых кислот и низших пероксикарбоновых кислот²³².

Специфика сольватации определяет и характер проявления функциональных групп в экзо- и эндо-изомерах замещённых норборненов²³⁰:



где X=H, COOH, CONH₂, COOR, CN, CH₂OH, CH₂Br.

Как показано на рисунке 6.15., оба изомера нитрилов эпексидируются с близкими скоростями и укладываются на корреляционную прямую, так как группа -CN индифферентна к образованию H-связей. В случае же групп с ярко выраженными протондонорными (-CO₂H) или протонакцепторными (-CONH₂) свойствами их индукционное влияние маскируется сольватационными эффектами.

Причём, поведение изомеров существенно отличается, так как в экзо-положении заместители открыты для образования межмолекулярных связей, а в эндо-изомерах – экранированы углеродным скелетом молекулы. Например, каталитическое действие экзо-карбоксильной группы выражено значительно сильнее, чем в эндо-положении. Влияние основной амидной группы в экзо-положении также весьма эффективно – соответствующий lg k располагается ниже корреляционной прямой. Что же касается эндо-амида, то скорость его окисления аномально высока, и в качестве основного продукта реакции образуется лактон. Хроматографический контроль показывает, что наряду с лактоном образуется и оксидан. Из кинетических данных следует, что амидная группа оказывает нуклеофильное содействие

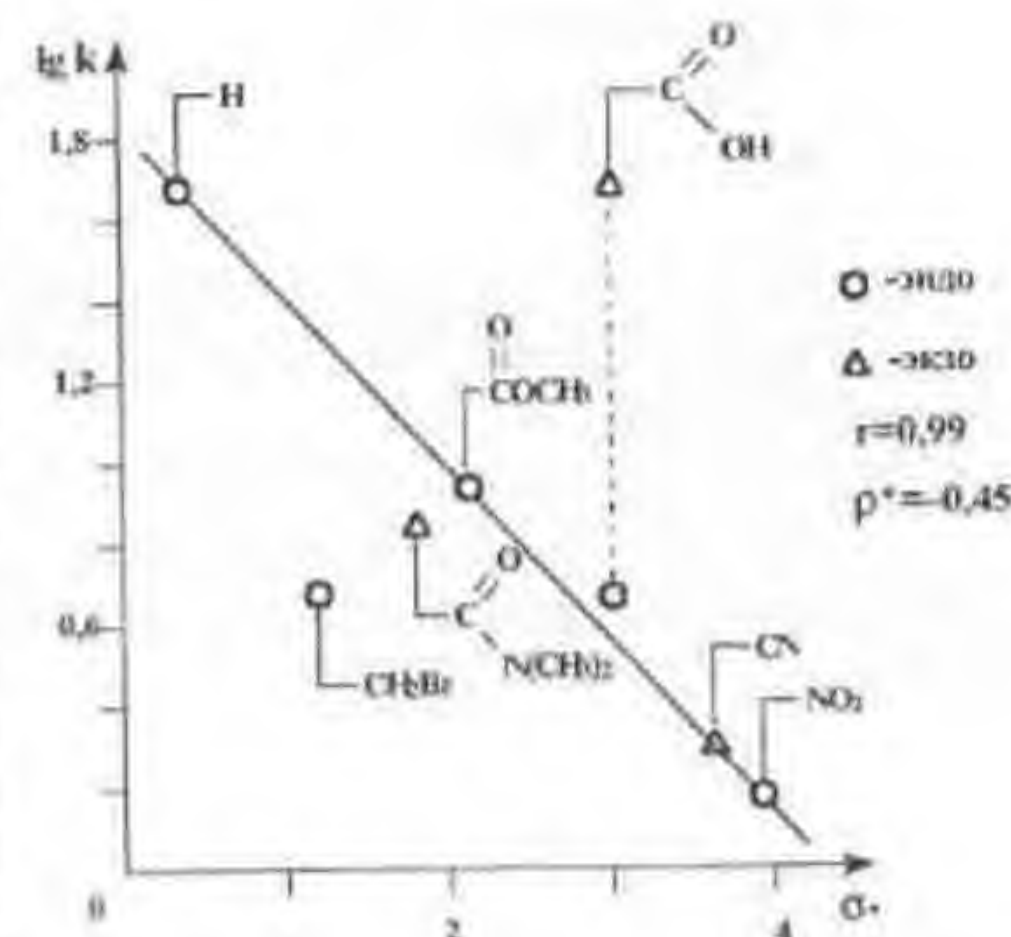
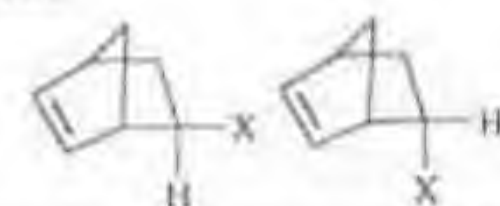
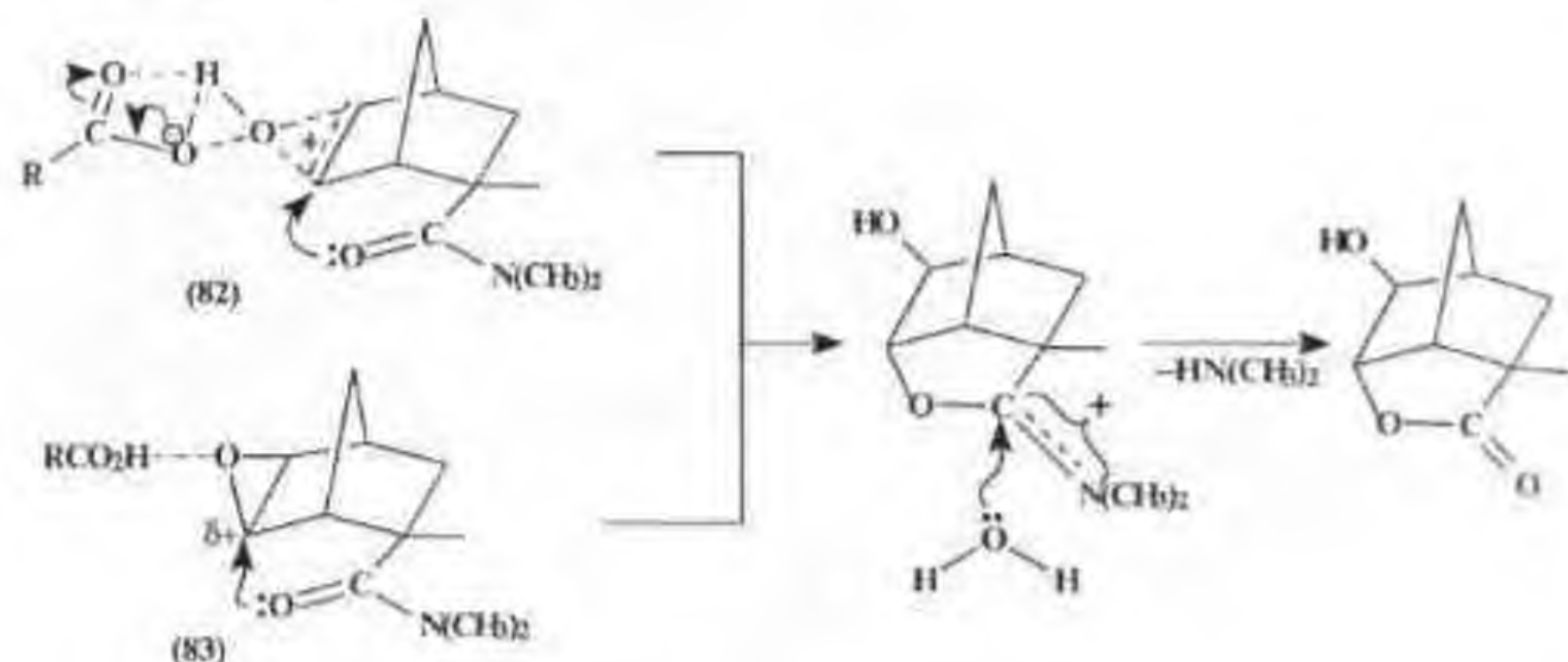


Рис. 6.15. Влияние стерических и сольватационных факторов на корреляцию констант скорости эпексидирования замещённых норборненов



пероксидной кислотой при 40°C в бензоле индукционными постоянными (σ^*) заместителей X.

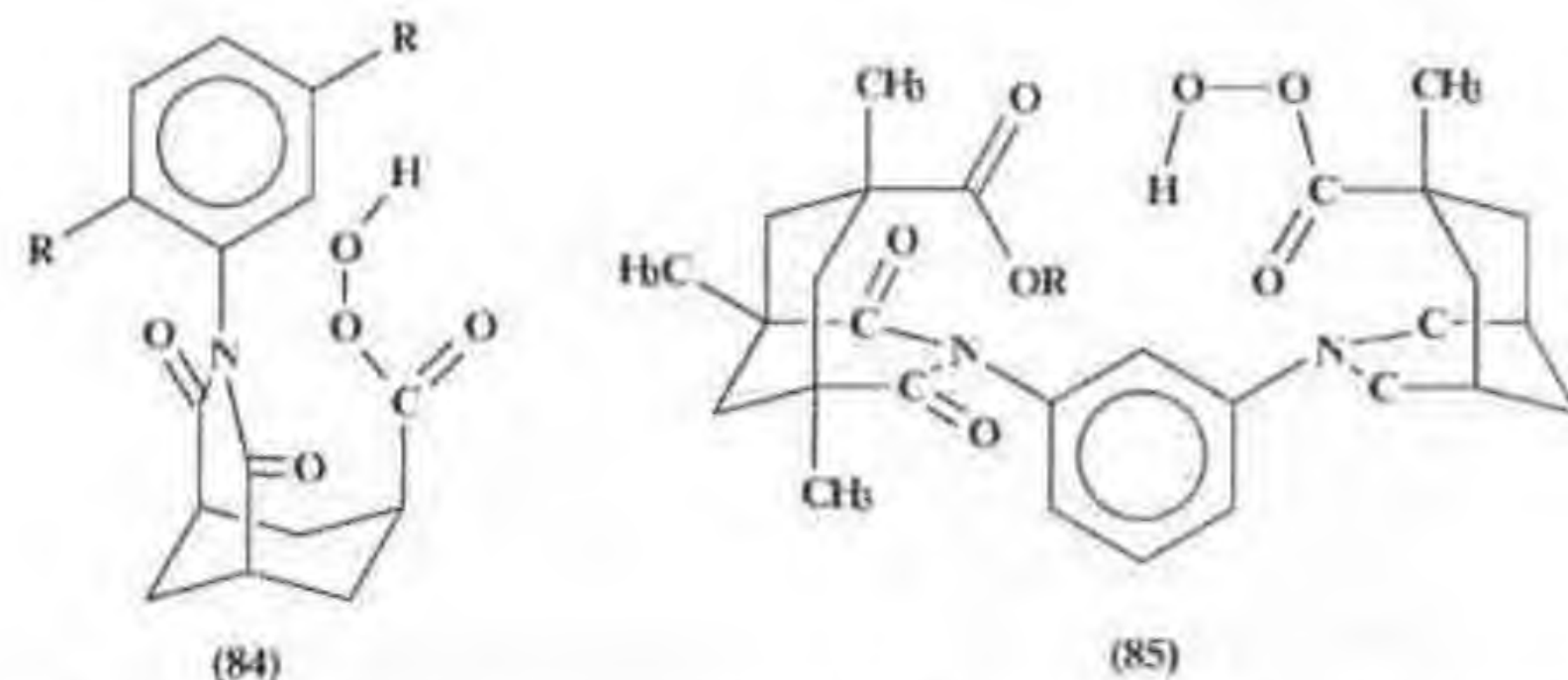
олефиновой связи в момент её взаимодействия с пероксикислотой, ведущее к диспропорционированию ПС "олефин- RCO_2H " в продукт раскрытия (82), хотя при этом не исключено и последовательное превращение промежуточного оксирана (83):



О реальности механизма превращения (82) свидетельствует тот факт, что начальная скорость расходования олефина значительно превышает W_0 накопления оксирана.

Аналогично протекает реакция в случае $X = \text{эндо-CH}_2\text{OH}$.

Новые аспекты стереохимии эпексидирования с помощью пероксикислот (84), (85), содержащих сильноэкранированные пероксикислотные группы, отражены в работе²²⁸.

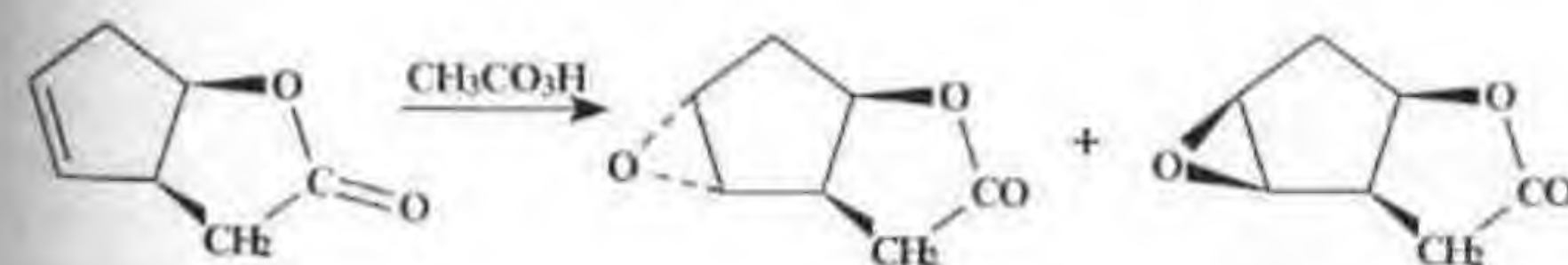


Эти пероксикислоты отличаются от обычной, например, *m*-хлорпероксибензойной кислоты, значительно большей активностью по отношению к

цис-олефинам. Особенно высокую цис-селективность, возрастающую в ряду $\text{R:H} < \text{CH}_3 < \text{C}_2\text{H}_5$, проявляет пероксикислота (85). Таким образом, требования к пространственной совместимости реагентов могут ужесточаться при наращивании объема заместителей в окружении группы $-\text{CO}_2\text{H}$ вплоть до того, что стерический фактор становится превалирующим над электронным. Цис-олефин легче укладывается в "нишу" экранированной пероксикислотной группы, в результате чего соотношение $k_{\text{цис}}/k_{\text{транс}}$ сильно возрастает, а наращивание числа алкильных заместителей в олефине понижает скорость реакции. В этой связи интересно отметить, что в биологических объектах, подвергающихся в высокой степени стереоконтролируемым ферментативным превращениям, замещенная олефиновая связь чаще всего встречается в цис-конфигурации²³⁵.

В заключение этого параграфа необходимо сказать о том, что влияние сольватации на конечный продукт эпексидирования имеет свой стереохимический аспект. К некоторым выводам в этой связи приводят данные о том, что структурные особенности клетки растворителя обуславливают энантиоселективность некоторых катализируемых ферментами реакций²³⁶. Не исключено, что именно этот фактор проявляется в рассмотренном выше влиянии близких по основности растворителей на направление диспропорционирования ПС "олефин- RCO_2H " и связанные с этим вариации выхода гликолей при эпексидировании диаллиловых эфиров дикарбоновых кислот²³⁵ и фенилциклогексена²³⁴.

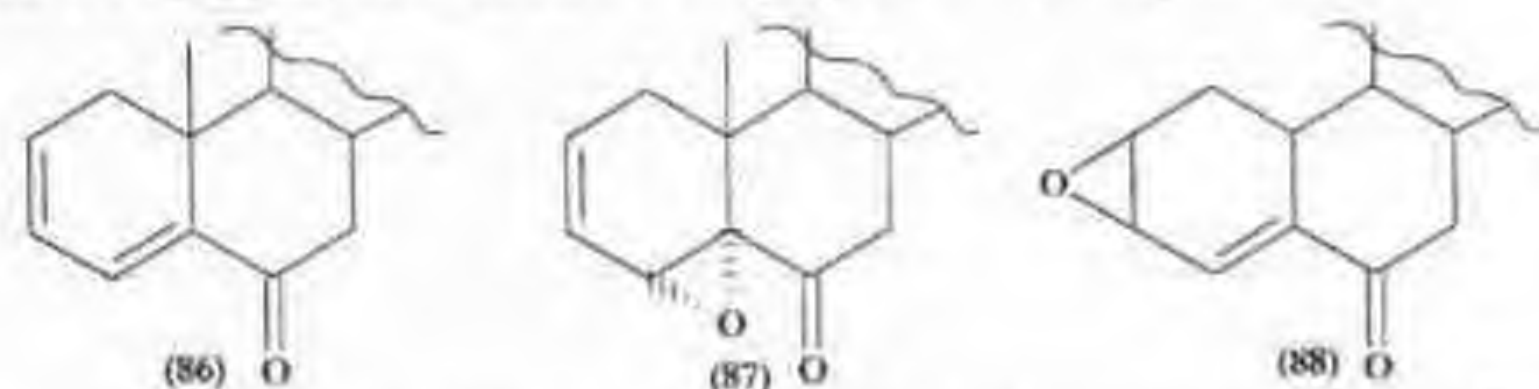
В этом контексте следует, по-видимому, рассматривать и зависимость стереохимического результата эпексидирования лактона 2-гидрокси-4-пентенилуксусной кислоты от природы растворителя²³⁷:



Соотношение цис-/транс-изомеров соответствующего оксирана варьируется в пределах от 8,1 в уксусной кислоте и 4,0 в гексане до 0,89 в бензоле и 0,67 в четыреххлористом углероде, что позволяет судить о влиянии условий сольватации на конформацию молекул реагентов, а также конформационную устойчивость переходного состояния и конечного продукта.

Отмечается, что эпексидирование диенола (86) МХПБК в бензоле

приводит к преимущественному образованию α,β -эпоксикетона (87) – 53% против 4% эпоксикетона (88), а в CH_2Cl_2 их выходы сравнимы²³⁸



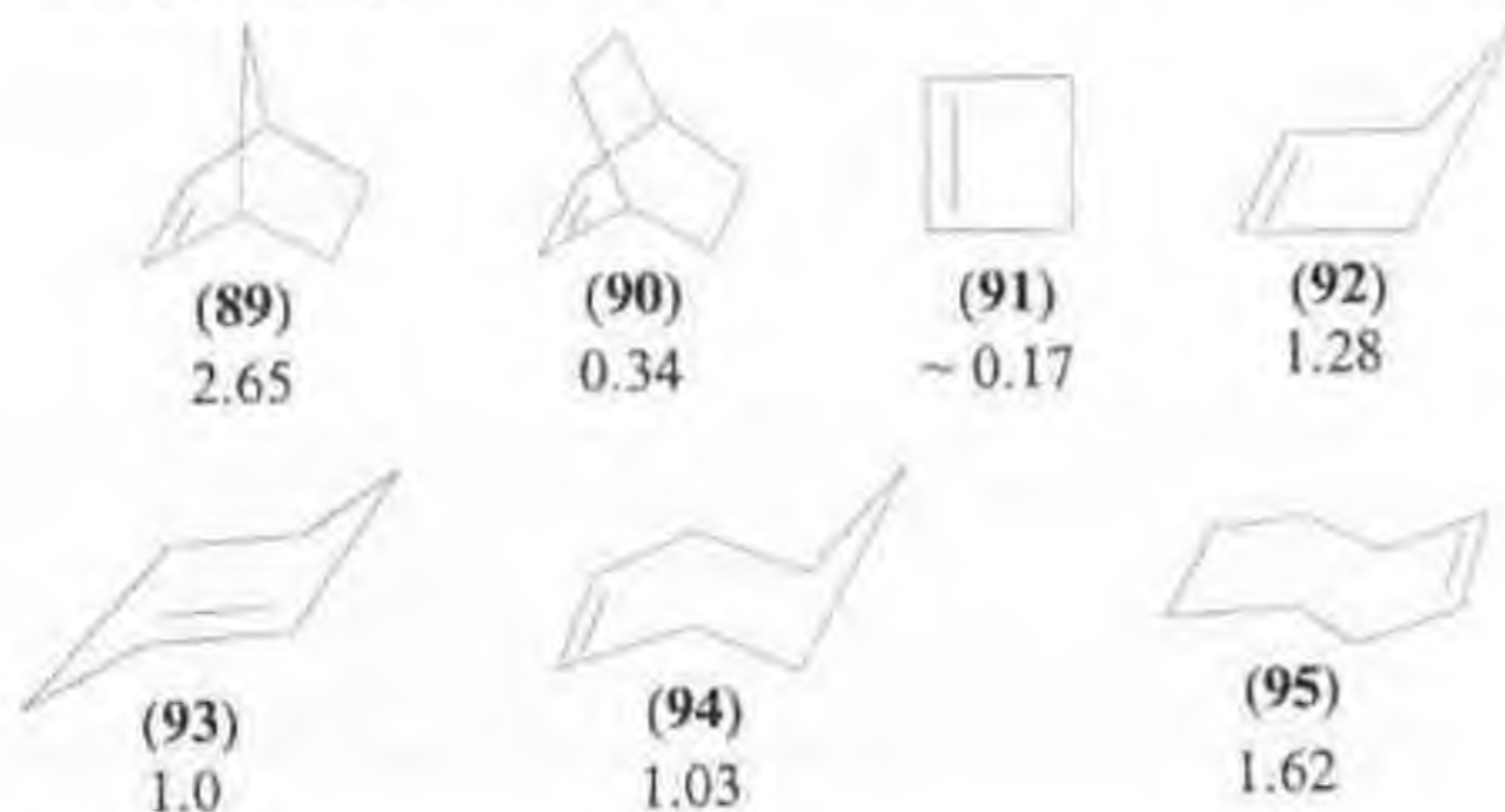
В то же время стереохимический результат эпоксидирования 2-циклогексен-1-ола²³⁹ не зависит от природы растворителя и пероксикислоты.

6.3.2. Особенности пероксикислотного эпоксидирования циклоалкенов и метиленциклоалканов

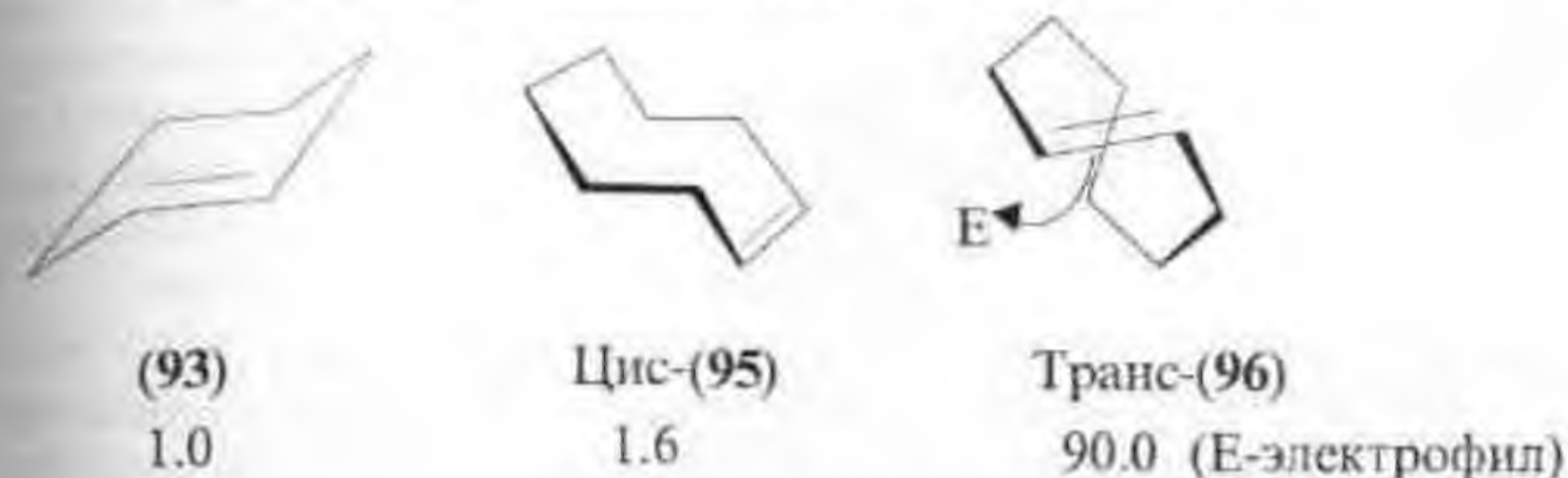
Для циклоалкенов характерны различные виды напряжения: цисoidное напряжение сжатия или растяжения, внеплоскостное, одностороннее, торсионное и трансаннулярное^{184,229,230,240}. Метиленциклоалканам наиболее свойственны последние три разновидности²⁴⁰. Под напряженностью понимают избыточное энергосодержание молекулы, обусловленное искажением валентных углов и связанной с этим деформацией молекулы. Реальный вклад отдельных видов напряженности в суммарную величину может быть оценен на основе термохимических данных и расчетов методами квантовой механики^{184,229,230,241}.

Некоторые выводы о влиянии отдельных видов напряженности можно сделать, сравнивая относительные скорости эпоксидирования ряда цикленов:

1. Пероксиуксусная кислота (этилацетат, 25 °C)²³⁰



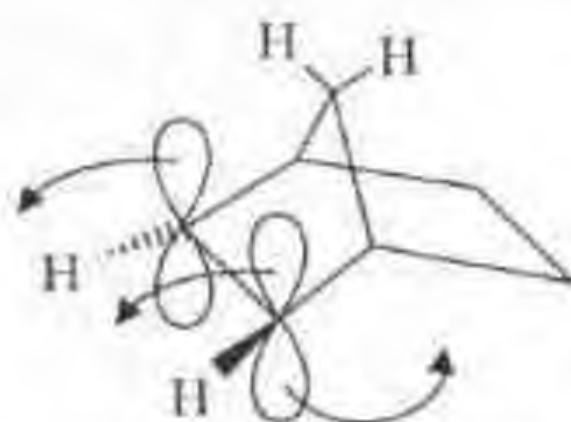
2. Пероксибензойная кислота (тетрагидрофуран, 20 °C)²²⁹



Как видно, реакционная способность C_5 - C_6 -циклов повышается в ряду: (93) < (92) < (89), – что связывается с ростом цисoidного напряжения сжатия и внеплоскостным напряжением. Однако столь низкая реакционная способность циклобутена не согласуется со значительным напряжением его молекулы²³⁰. По-видимому, скорость эпоксидирования контролируется не только напряжением исходного циклена, но и конформационными искажениями соответствующего оксирана.

Более высокая активность oleфиновой связи норборненового фрагмента по сравнению с циклопентеновой кратной связью проявляется при окислении дициклопентадиена пероксиуксусной²⁴², монопероксифталевой кислотами¹⁴⁷ и геминальными гидроксиалкилгидропероксидами³⁷.

Для норборнена характерны наряду с типичной экзо-селективностью атаки на двойную связь высокие скорости во всех реакциях электрофильного присоединения независимо от реагента и механизма реакции. Напряжение в (89) находит выражение в спектре ЯМР¹³C – сжатие угла $\text{C}-\text{C}=\text{C}$ приводит к существенному повышению S-характера oleфиновых $\text{C}-\text{H}$ -связей, $J_{13\text{C-H}}$ приобретает высокое значение (174 против 157 Гц в циклогексене и 151 Гц в транс-циклооктене)²²⁹. В сравнительно высокую реакционную способность норборнена свой вклад вносят также внеплоскостная деформация и гиперконъюгативный эффект^{230,243}. Расчеты по РМХ показали, что в отличие от циклогексена и бицикло[2,2,2]октена норборнен характеризуется отклонением связей $=\text{C}-\text{H}$ в эндо-область на $4,2^\circ$ ($2-5^\circ$ – в зависимости от метода расчета²³⁰). Эти данные подтверждены расчетом *ab initio*²⁴⁴ и позволяют объяснить предпочтительность экзо-атаки электрофила тем, что π -МО в норборнене в экзо-области вывернута наружу, чему способствует гиперконъюгативный эффект отталкивания от занятых орбиталей метиленового мостика^{244,245}, а в эндо-области – прикрыта углеродным скелетом



Подобный эффект в меньшей мере проявляется в цикlopентене²⁴³.

В работе²³⁰ приведены данные, указывающие на связь напряженности со спектральными характеристиками циклоалкенов, отражающих, в частности, некоторую регидридацию олефиновых атомов углерода. Показано, что с ростом цисoidного напряжения сжатия в ряду циклогексен-циклопентен-норборнен $\nu_{(C=C)}$ снижается с 1652 до 1573 см^{-1} , а величины $\delta^{13}\text{C}$ и $KCCB^{13}\text{C-H}$ возрастают соответственно в интервалах 122.3-135.5 м.д. и 158.4-166.5 Гц. Промежуточное положение в данном ряду занимает бицикло[2.2.2]октен.

Величины химсдвига олефиновых протонов непригодны для подобного рода корреляций, что связано, вероятно, с неодинаковым влиянием на них магнитной анизотропии углеродного скелета в различных олефинах.

Замена в (89) эндо-метиленового мостика на эндо-этиленовую группу ослабляет цисoidное напряжение сжатия и, по-видимому, повышает экранирование кратной связи, что значительно уменьшает скорость реакции (90).

Увеличение размера цикла от шести- до восьмичленного приводит к повышению гибкости системы и скорости реакции. Цис-циклооктен (95) в отличие от других моноцикленов легко превращается в эпоксид при действии различного рода окислителей, в том числе и молекулярного кислорода. Из этого следует вывод о повышенной конформационной устойчивости как промежуточных состояний и частиц, так и эпоксида, образующихся на основе (95).

Особое место в ряду циклоалкенов занимает транс-циклооктен (96)²⁴⁶ с характерной для него твист-конформацией и сильно выраженным внеплоскостным торсионным напряжением, что делает его еще более, чем норборнен, склонным к реакциям син-присоединения. Причем, электрофильной атаке подвергается только одна сторона олефиновой связи, как показано в (96), вывернутая вследствие закручивания молекулы.

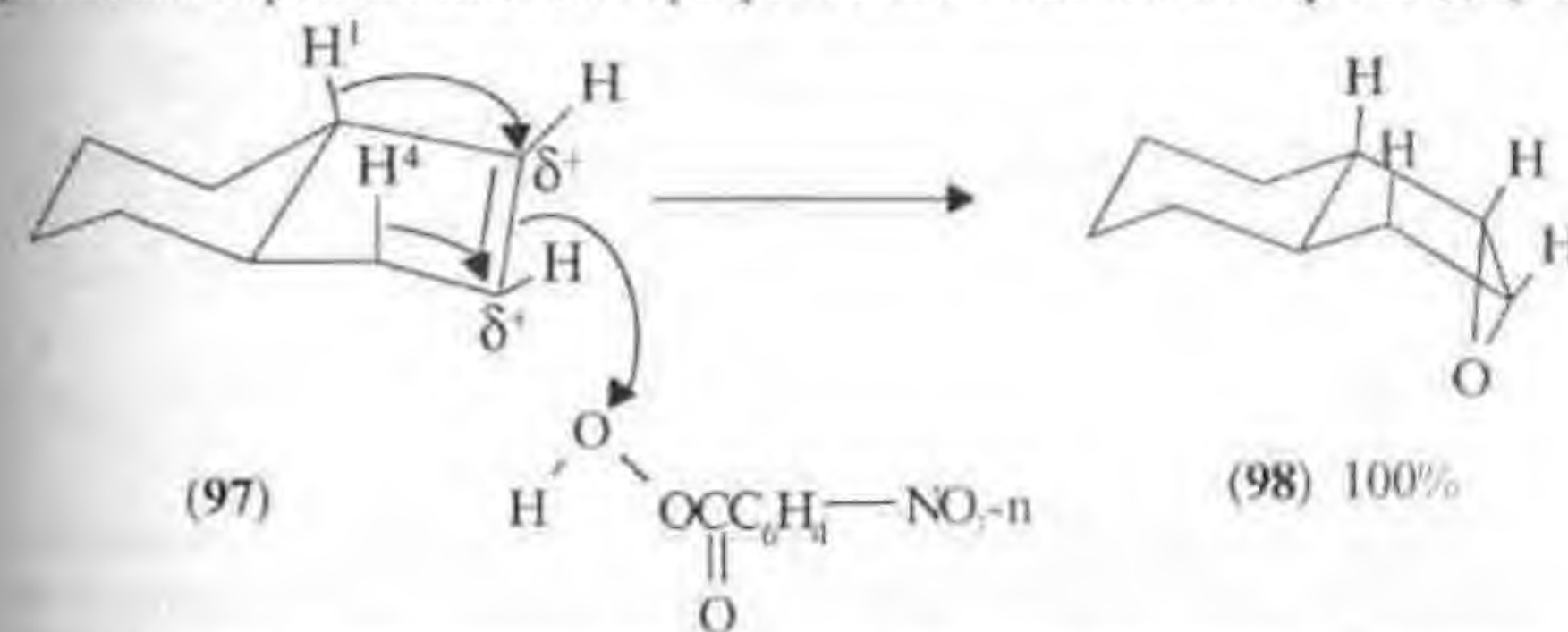
Присоединение фенилазида (в CCl_4 при 25°C) к транс-циклооктену, норборнену и циклогексену характеризуется относительными скоростями $2.1 \cdot 10^5$; $5.7 \cdot 10^3$; 1.0.

Общая закономерность электрофильного присоединения к олефиновой связи в цикле такова, что с ростом напряженности субстрата облегчается образование циклического переходного состояния, поскольку при этом наблюдается падение напряжения^{229,230}. Причем, чем больше атомов включается ПС, тем

значительнее падает напряжение системы. Например, отношение констант скоростей норборнена и циклогексена в реакциях с бромом, нитрозилахлоридом и фенилазидом, протекающих соответственно через 3-, 4- и 5-членные циклические ПС, оказалось равным соответственно 13, 660 и 5700²⁴⁶. Тот факт, что в реакции эпексидирования норборнена и циклогексена не наблюдается существенных различий, свидетельствует в пользу трехчленного ПС.

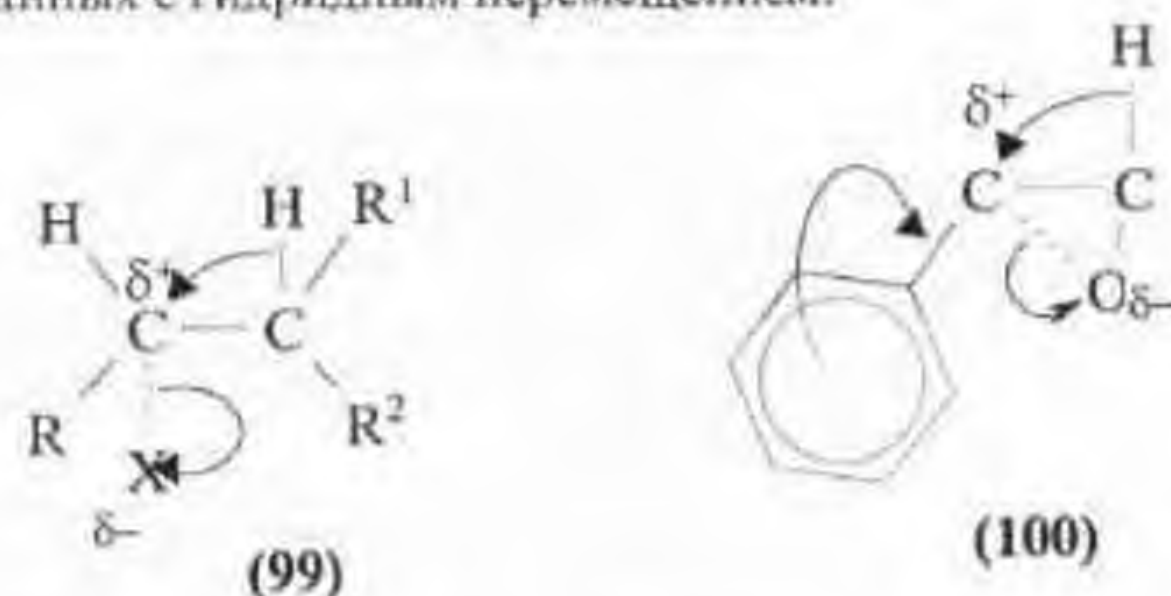
Скорость реакции эпексидирования, по-видимому, связана с напряженностью не только исходного циклоолефина, но и конечного продукта — оксирана. Именно повышенными конформационными искажениями в последнем в совокупности с пространственным экранированием кратной связи в исходном алкене следует объяснить тот факт, что 3,5-дибромциклопентен и 3,6-дибром-циклогексен эпексидируются значительно труднее их аналога с открытой цепью — 1,4-дибром-2-бутена¹.

Важным для понимания стереохимии эпексидирования цикленов является сформулированный в работе¹⁹ принцип наименьших конформационных искажений. На многочисленных примерах эпексидирования моно- и бициклических алкенов с помощью динамического конформационного анализа вероятных ПС с учетом принципа Кертвина-Гаммета показано, что доминирующим является то направление внедрения эпексидного цикла, которое обеспечивает наименьшие конформационные искажения (термодинамический контроль). Однако понятие конформационного искажения не однозначно и может зависеть от ряда факторов. Во всяком случае, в литературе ведется дискуссия о торсионном^{231,247}, гиперконъюгативном²⁴⁸ и электростатическом²⁴⁹ эффектах, осуществляющих стереоконтроль реакции эпексидирования. По данным^{19,250} бициклонен (97) в реакции с пероксикислотой образует исключительно изомер оксида (98):



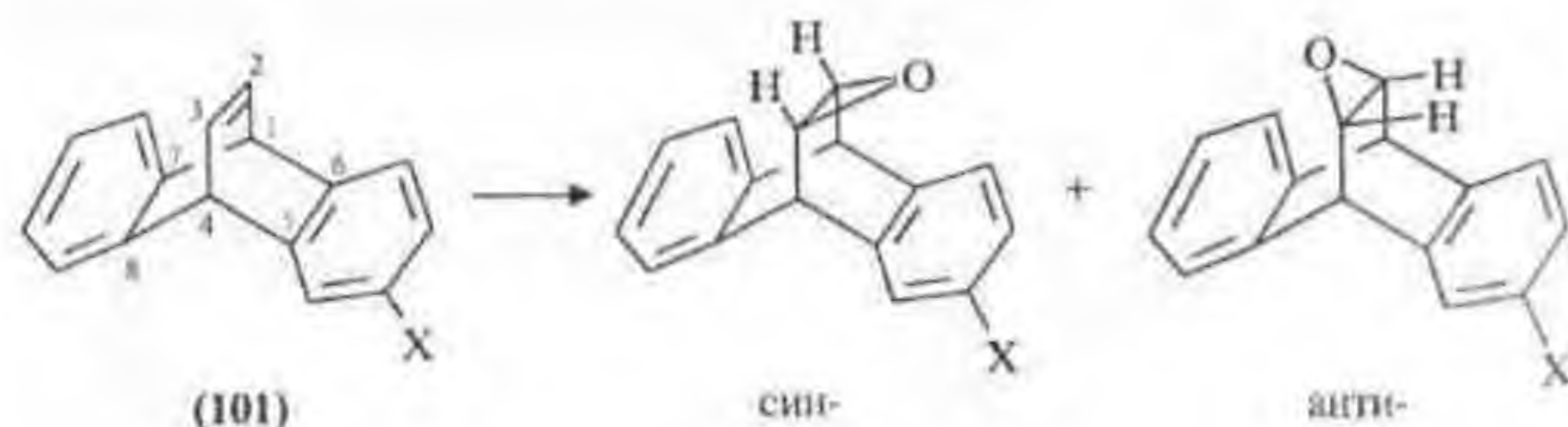
Такому направлению реакции, вероятно, способствует и экранирование олефиновой связи аксиальными атомами H^1 и H^4 на стадии сближения реагентов, и отсутствие торсионного напряжения в ПС, которое возникло

бы при атаке пероксикислоты со стороны этих атомов, и, наконец, стабилизация ПС в случае анти-атаки RCO_3H за счет взаимодействия σ -связей $\text{C}-\text{H}$ и $\text{C}-\text{H}^{\delta+}$ с электронодефицитными центрами (δ^+). Последний тип взаимодействия имеет место в начальной стадии классических перегруппировок карбониевых ионов (99), а также изомеризации оксиранов в оксосоединения (100)²²⁴, связанных с гидридным перемещением:



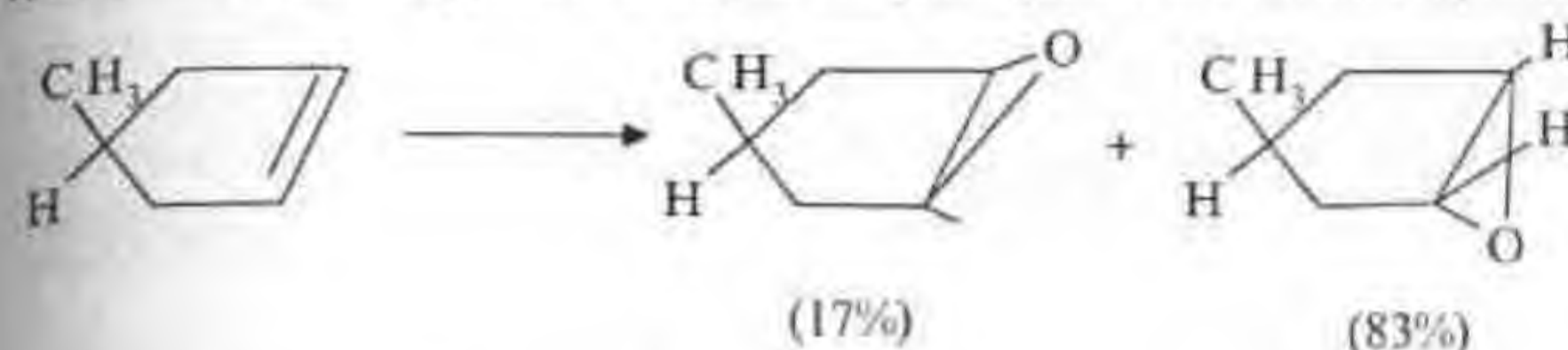
X - нуклеофугная группа

Интегральное действие указанных выше факторов приводит в конечном итоге к образованию конформационно более устойчивого (см. гл.7.) и, следовательно, в энергетическом плане - более выгодного ПС. Взаимодействие типа (σ - δ^+) (в варианте σ - σ^+) позволило авторам²⁵¹ удовлетворительно объяснить стереохимические результаты эпексидирования с помощью МХПК производного бицикло[2,2,2]октена (101):

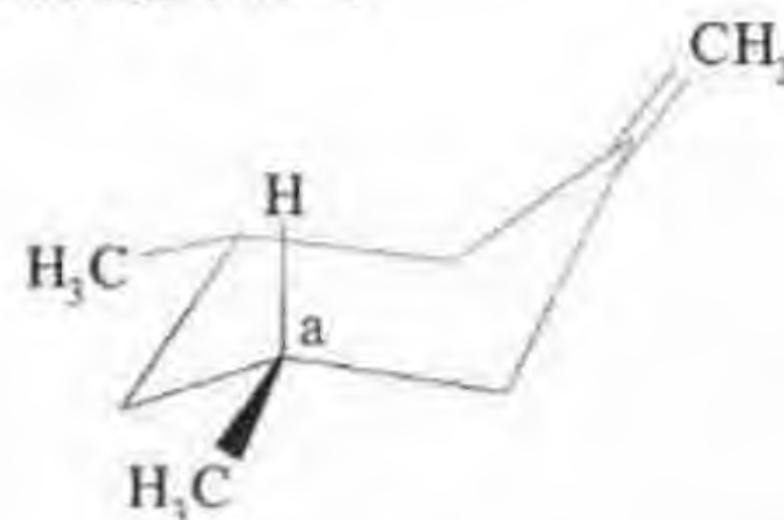


Оказалось, что при $\text{X}=\text{H}$, NO_2 , F , OCH_3 доля син-изомера составляла соответственно 50, 77, 58, 48%, то есть электроноакцепторное влияние заместителя X снижало σ -донорную способность связей C^1-C^6 и C^4-C^5 , делая более предпочтительной син-атаку пероксикислоты.

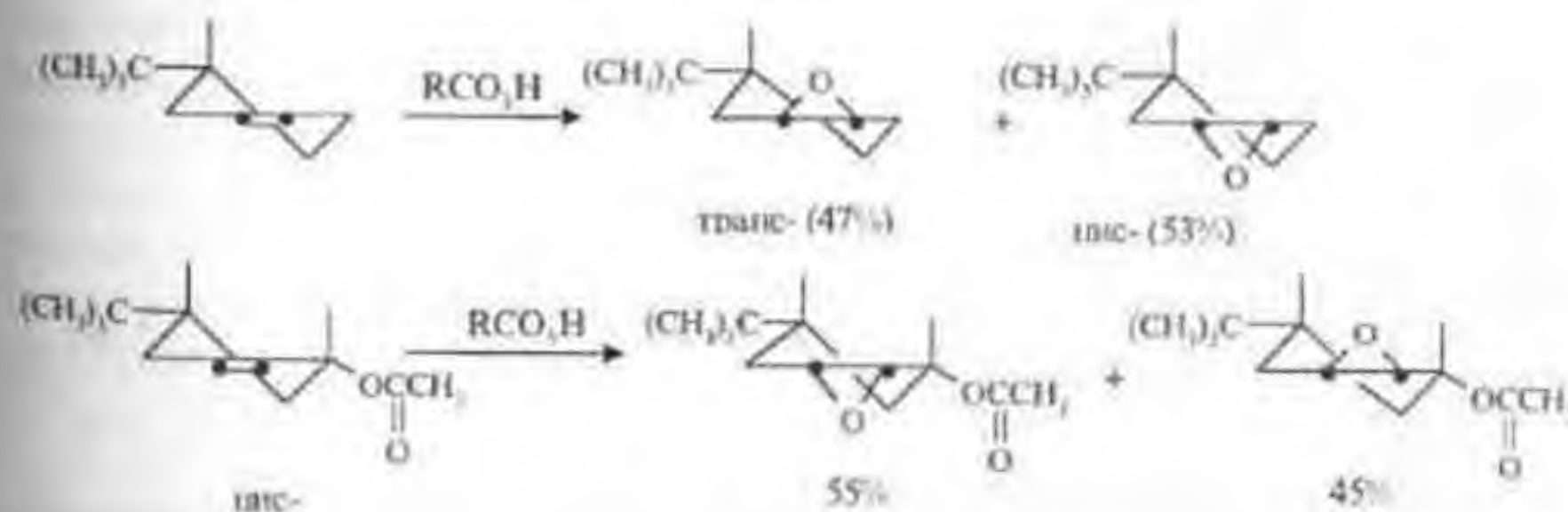
Введение алкильного заместителя в пятичленный цикл и полициклы^{99,252} может затруднять атаку на олефиновую связь с одной стороны:



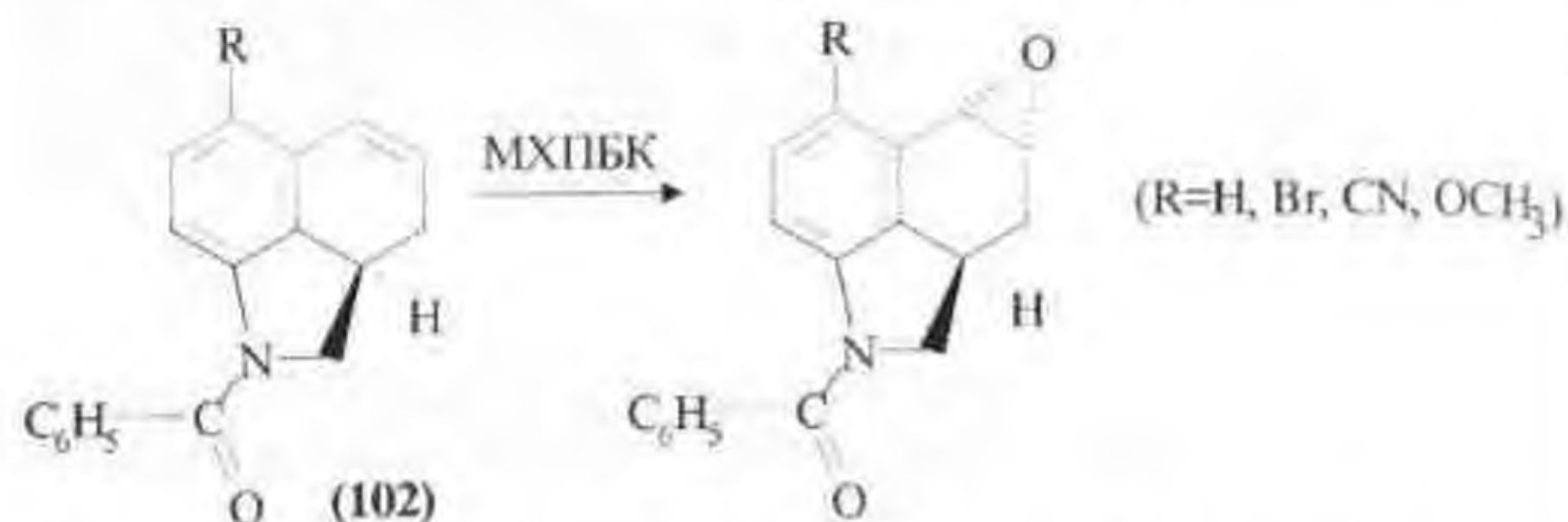
Введение в 3,5-диметил-1-метиленциклогексан вместо аксиального атома водорода при C^3 метильного радикала снижало долю аксиальной атаки RCO_3H на олефиновую связь с 64 до 17%²⁵³.



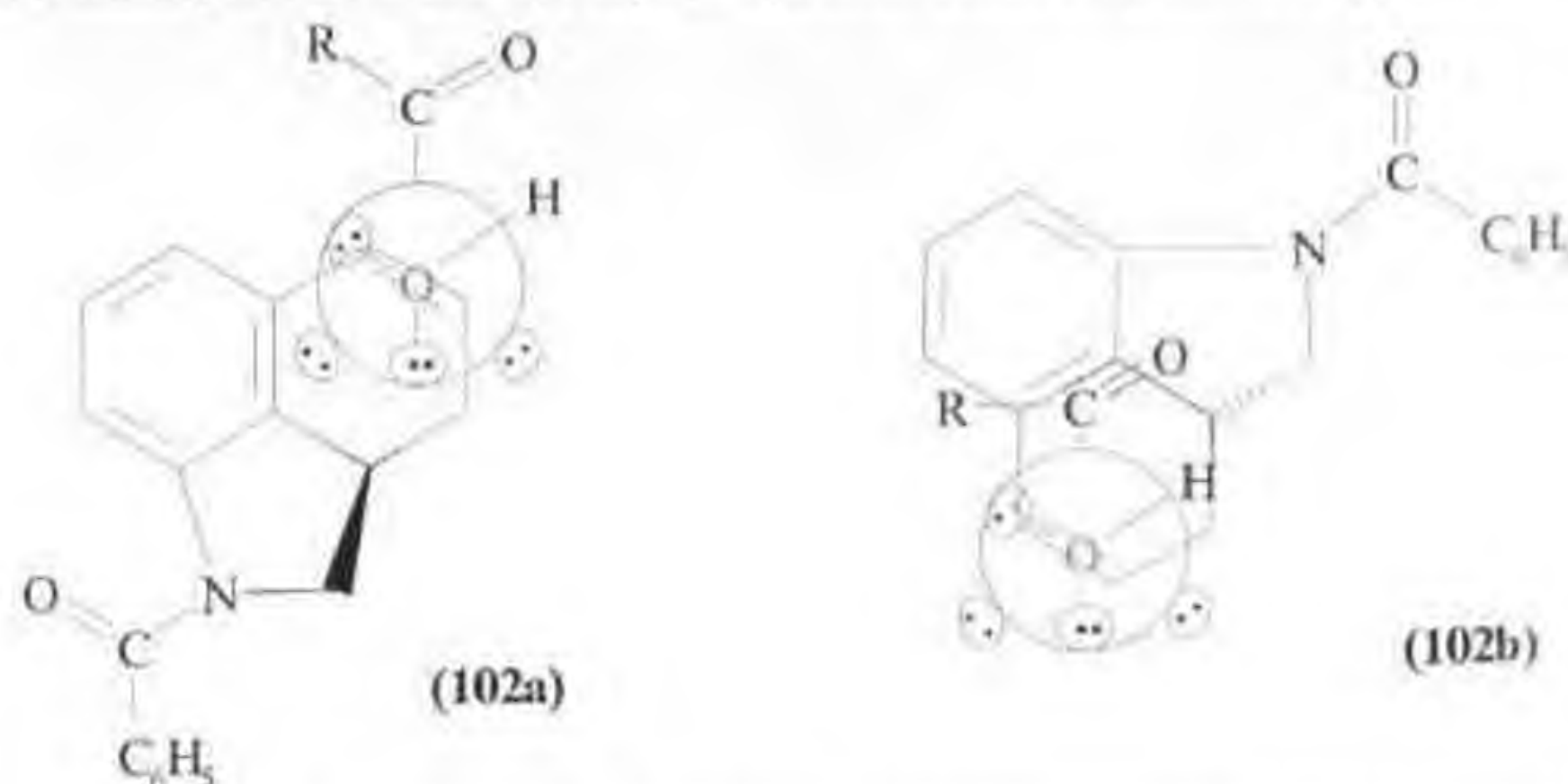
Однако в гибких системах, например, в производных того же циклогексена, прямое пространственное экранирование может быть устранено или сведено к минимуму за счет конформационной подвижности молекулы²³⁹, поскольку наиболее существенное стерическое препятствие оказывает аксиальный заместитель:



Жесткая же алкенильная система (102) эпексидируется с высокой диастереоспецифичностью (93-99%)²¹⁴ с доминированием анти-атаки окислителя.

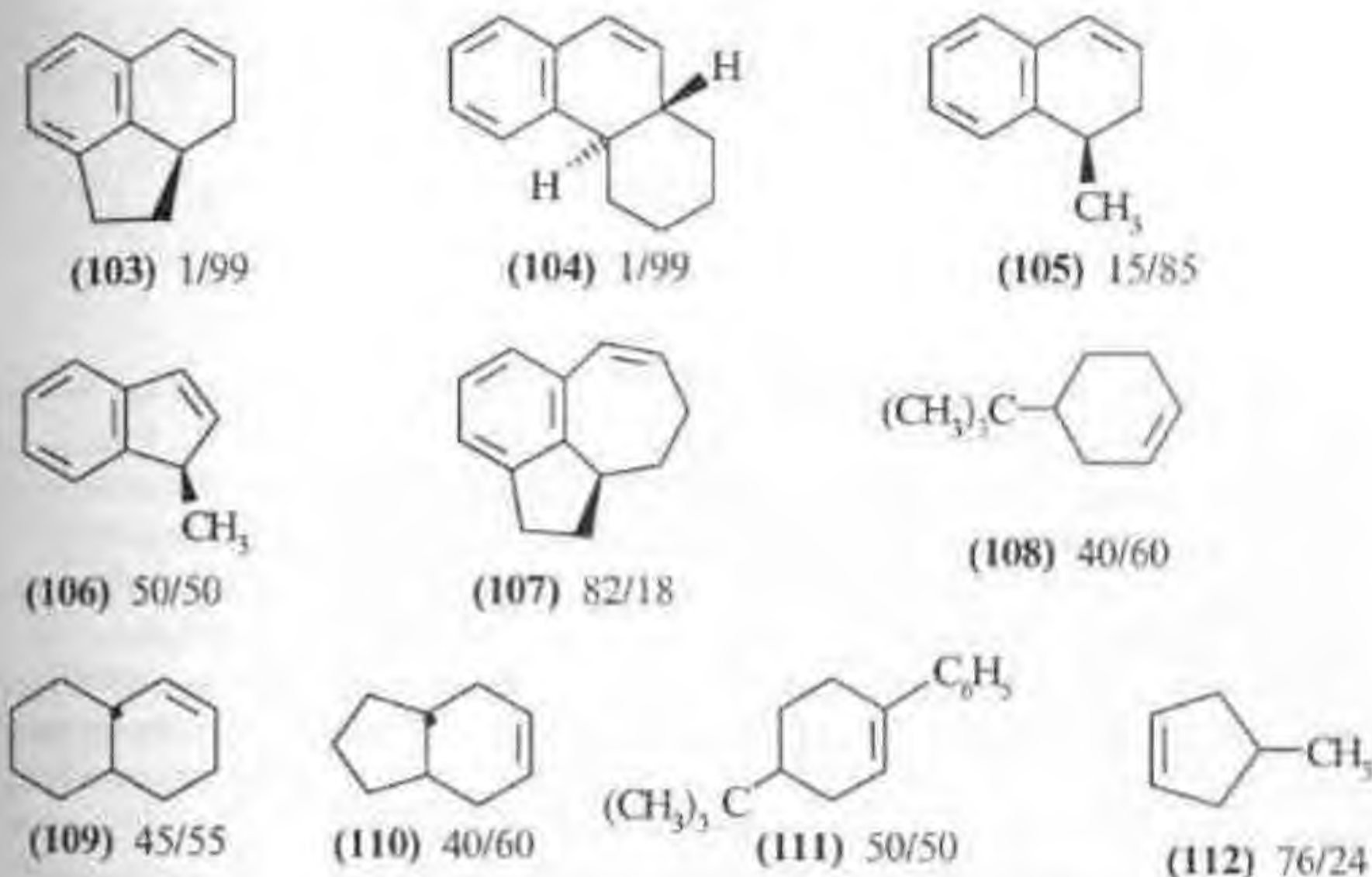


Конформационный анализ диастереомерных ПС (102a,b) позволяет заключить, что скошенная структура (102a), ведущая к образованию анти-изомера эпоксида, выгоднее заслоненной (102b). В формулах Ньюмена глаз наблюдателя направлен вдоль пероксидной связи со стороны атаки алкена. При этом π-связь ориентирована на одну из двух неподеленных пар электронов активного кислорода, что является необходимым условием реализации дитивного взаимодействия на стадии образования эпексидного цикла⁷. Ввиду несимметричности ПС более предпочтительна ориентация пары р-электронов кислорода на α-атом углерода кратной связи стирольного фрагмента.



Как видно, обращение бензамидной группы в сторону пероксикислотного фрагмента (102b) увеличивало бы торсионное напряжение в ПС.

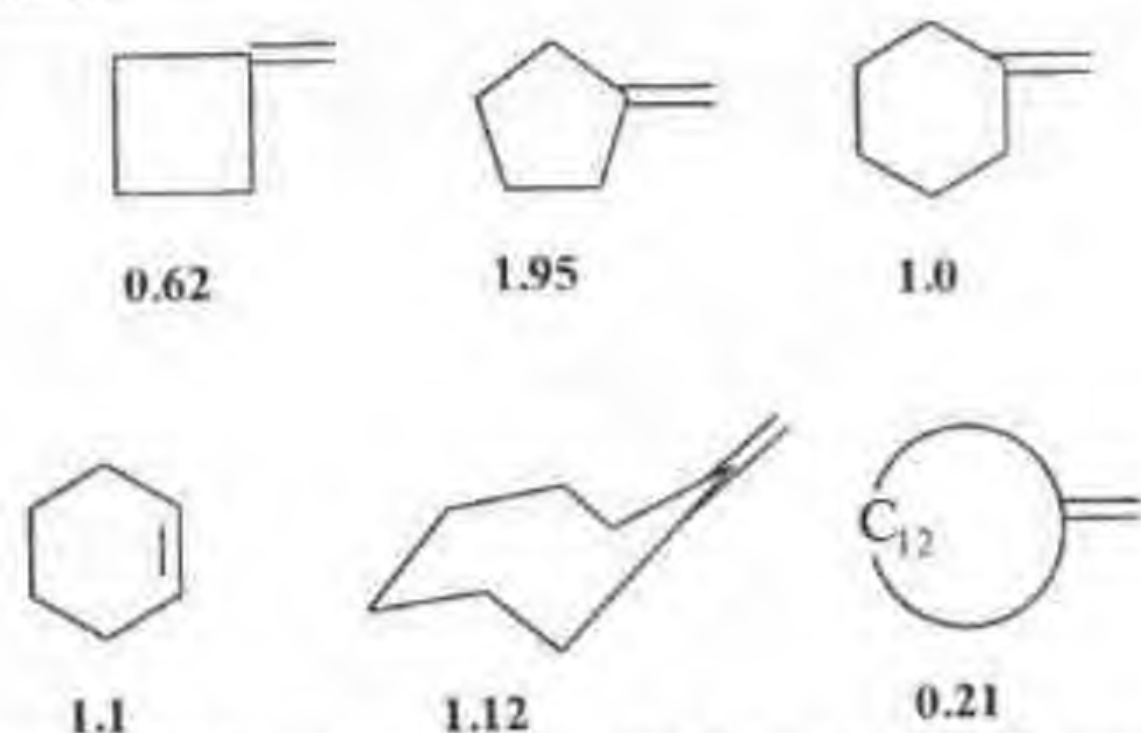
Продукты пероксикислотного эпексидирования двух серий соединений: алициклов (103)-(107) с конформационно фиксированным стирольным фрагментом и более подвижных структур – производных циклогексена (108)-(112) – показывают возможность проявления высокой диастереоспецифичности лишь в первой серии – (103)-(107), о чём свидетельствуют соотношения изомеров син-/анти-.



Авторы²¹⁴ сфокусировали своё внимание на том, что диастереоспецифичность при эпексидировании (102) и серии цикленов (103)-(107) контролируется торсионным напряжением, обусловленным противостоянием атакующему электрофилу связей C-H или C-CH₃ (C-CH₂). При этом, однако, остаются необъяснимыми столь существенные различия в стереохимических результатах эпексидирования (104)-(107). Более продуктивным, по нашему мнению, является конформационный анализ диастереомерных ПС с позиции их конформационной стабильности с учётом всех обеспечивающих её факторов, в частности, пространственной совместимости геометрии молекул (см. гл. 7).

Краткий обзор работ, раскрывающих закономерности эпексидирования метилен- и этиленциклоалканов, представлен в работе²¹². Проведено систематическое исследование ряда моноциклических соединений с экзо-олефи-

новой связью¹⁸⁴. Относительные скорости их эпексидирования пероксисукусной кислотой в этилацетате при 40°С оцениваются приведенными на схеме величинами:



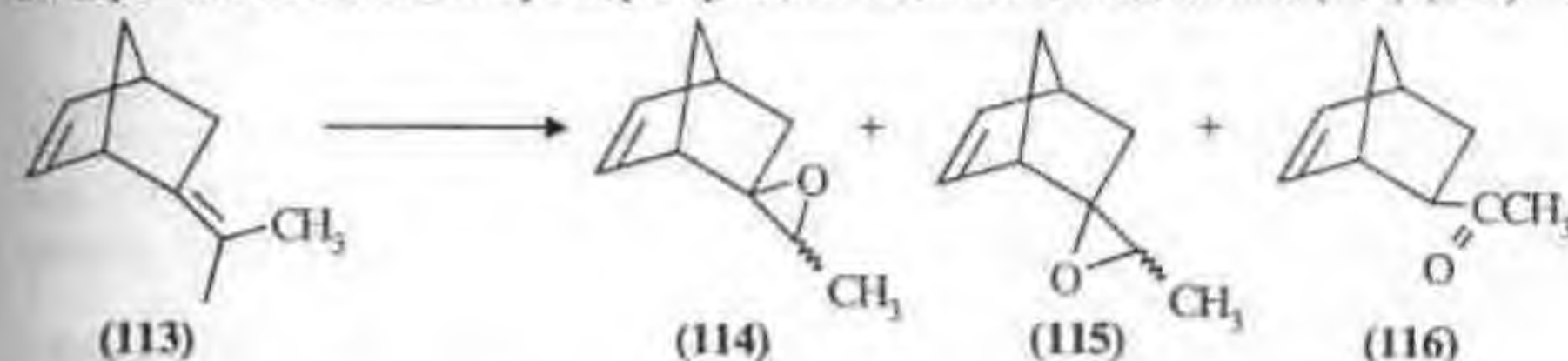
Известно, что в алифатическом ряду концевая олефиновая связь значительно менее активна, чем симметрично диалкилзамещенная^{7,228}. В ряду же алициклов в относительную реакционную способность экзо- и эндо-олефиновых связей существенные коррективы вносят эффекты напряженности, о чем свидетельствуют кинетические и активационные параметры. Как уже отмечалось, рост напряженности циклоалкена повышает его активность, в то время как метиленикциклобутан – наиболее напряженный в ряду своих аналогов – наименее активен. Следовало ожидать, что скорость реакции эпексидирования будет коррелироваться с рассчитанной квантовохимическим методом энергией ВЗМО алкена – чем она выше, тем легче должно осуществляться взаимодействие π -орбитали с σ^*_{O-O} пероксикислоты. В случае циклоалкенов такая зависимость соблюдается²³⁰ – $E_{ВЗМО}$ растет симбатно с уменьшением цикла и ростом напряженности. В ряду метиленикциклоалканов проявляется обратная зависимость¹⁸⁴. Установлена также некоторая связь их реакционной способности и напряженности со спектральными (ИК-, ПМР- и ЯМР¹³C) характеристиками и π -ионизационным потенциалом. Сопоставление расчетных и кинетических параметров обнаруживает несколько необычное поведение метиленикциклогексана. Реакция его эпексидирования характеризуется более низкой скоростью и высокой энергией активации по сравнению с более напряженным метиленикциклопентаном, хотя данные фотоэлектронных спектров свидетельствуют о близости значений их π -ионизационных потенциалов. В то же время малая активность метиленикциклобутана согласуется с наивысшим значением его ионизационного потенциала в ряду изучаемых соединений.

И все же, обнаруженные различия реакционной способности в ряду малых циклов невелики – образование напряженного трехчленного цикла-

ческого ПС нивелирует различия в поведении алициклических фрагментов.

Особое место, как уже отмечалось, занимает метиленикциклододекан. Столь низкая его реакционная способность не согласуется с представлениями о напряженности циклов и приводит к выводу о влиянии на скорость реакции фактора вероятности эффективного столкновения молекул реагентов в зависимости от их размеров^{1,225,231}.

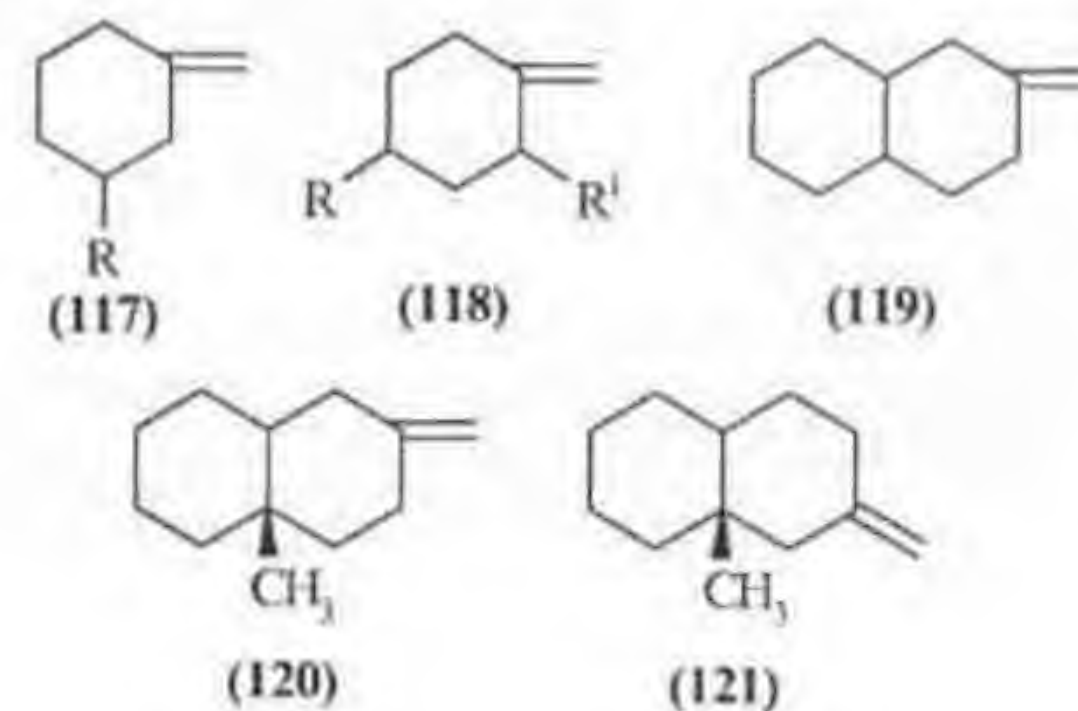
Сочетание в молекуле алицикла (113) норборненового и этилиденового фрагментов привело к образованию в условиях эпексидирования монопероксифталевой кислотой примерно равных количеств соединений (114)–(116)²⁵³:



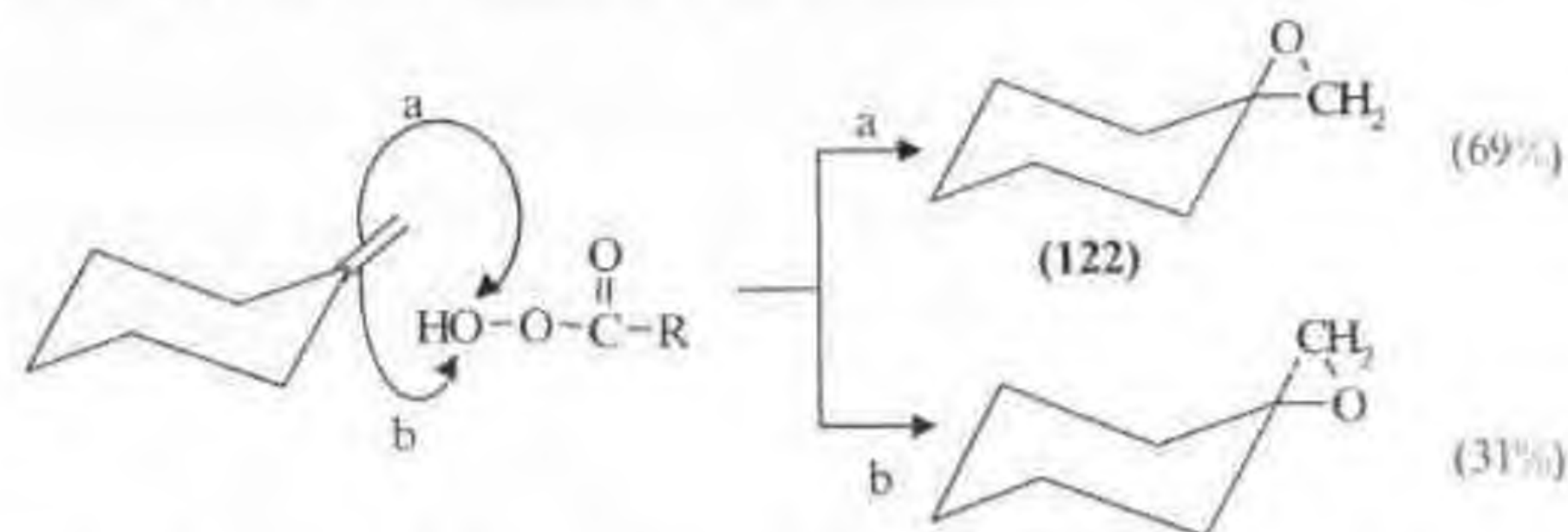
Соотношение эпексидов (114) и (115) при действии монопероксифталевой кислоты через 1 и 2 часа составляет 1.9 и 0.9 соответственно, а при использовании пероксисукусной кислоты оно сохраняется в пределах 1.6–1.7.

Специальными опытами показано, что кетон (116) образуется только из оксирана (114). Указанная изомеризация не наблюдается при использовании пероксисукусной кислоты, вероятно, вследствие меньшей кислотности среды.

Тонкие стереохимические особенности реакции эпексидирования обнаружены при изучении эпексидирования замещенных метиленикциклогексановых структур^{252,253,256–258}:



Присоединение атома кислорода к олефину может осуществляться по аксиальному (a) и экваториальному (b) направлениям:



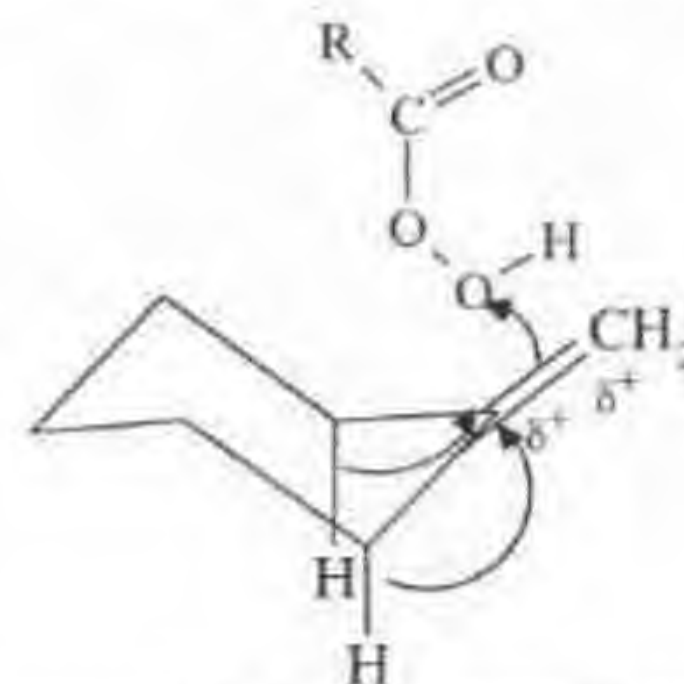
Изомер эпоксида с экваториальным расположением метиленовой группы (122) термодинамически более выгоден на 0.6-1.1 кДж/моль.

Состав изомерных смесей оксидов алкенов (118)-(121) определялся с помощью стереохимического анализа спиртов, полученных их восстановлением алюмогидридом лития, или низкотемпературной ПМР-спектроскопии.

В большинстве случаев при использовании пероксиуксусной, м-хлорпероксибензойной и пероксифталевой кислот аксиальная атака оказалась предпочтительней. Обращение стереоселективности эпексидирования наблюдалось в случае (121) в связи с экранированием олефиновой связи метильной группой, а также при эпексидировании указанных циклоалкенов пероксибензимидазной кислотой ($C_6H_5CN + H_2O_2 + KHSO_4$). Согласно данным работы²⁵⁷ изменение преимущественного направления атаки в последнем случае обусловлено большим объемом пероксикарбамидной группы в сравнении с группой $-CO_2H$.

Следует также отметить, что наличие в молекуле пероксиимидазной кислоты подвижного протона и основного имидазного атома азота ($>C=N-H$) существенно изменяет условия сольватации и может послужить причиной изменения оптимальной пространственной ориентации реагентов.

Преимущества аксиальной атаки^{257,259} объясняются, в основном, за счет гиперконъюгационных взаимодействий. Аксиальной атаке способствует некоторая стабилизация ПС за счет взаимодействия электронов $\alpha-C-H$ связей с электронодефицитным центром (δ^+) углеродного атома олефиновой связи подобно тому, что отмечалось нами при рассмотрении эпексидирования бицикла (97)

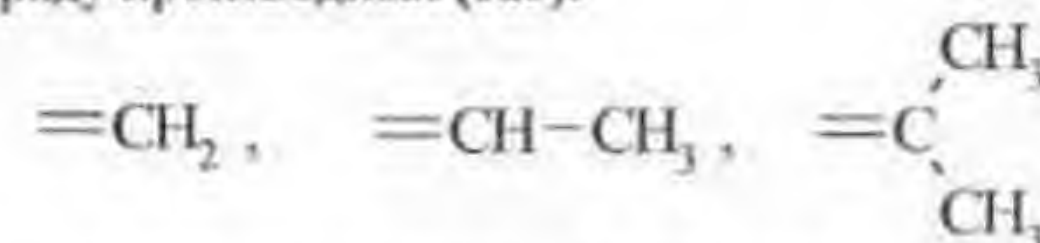


Аксиальная атака окислителя является доминирующей при эпексидировании этилиденнорборнана (123)^{252,260}

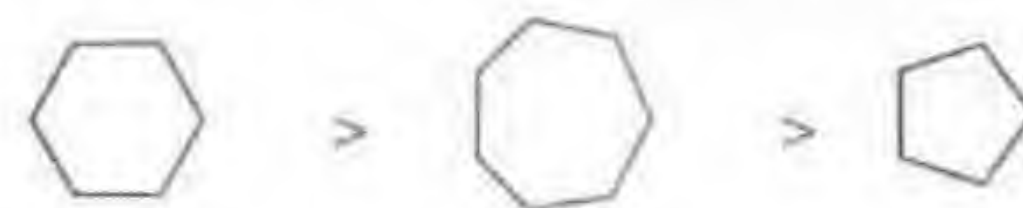


Введение в (123) син-7-метильной группы приводит к обращению стереоселективности эпексидирования – в реакции (124) реализуется, в основном, эндо-атака пероксикислоты.

Как видно, при эпексидировании метиленинорборнана (123) селективность выражена слабее, чем в случае норборнена (98%). Это связано с удалением двойной связи от метиленового мостика. Увеличение экзоциклической группировки в ряду производных (123):



приводило к многократному повышению скорости эпексидирования. В то же время скорость реакции окисления экзо-олефиновой связи зависит от размера примыкающего к ней цикла и понижается в ряду:

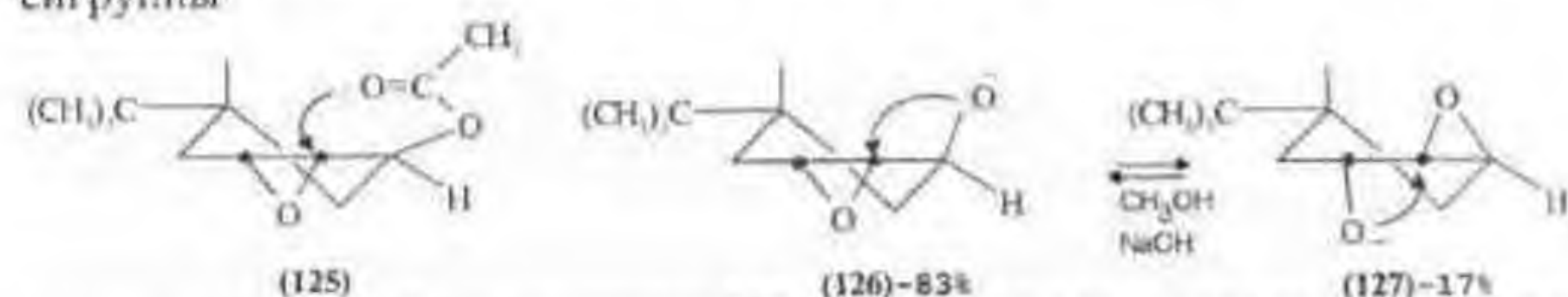


Для олефинов алициклического ряда свойственно участие в реакциях электрофильного присоединения соседних атомов и групп, в том числе и перемещение σ -связей C-C и C-H^{261,262}. Рассмотрим некоторые типичные примеры внутримолекулярного нуклеофильного раскрытия эпоксидного цикла. С теоретической точки зрения представляется важным выделить, немногочисленные случаи прямого участия соседних нуклеофильных групп в стадии передачи субстрату активного кислорода.

В предыдущем параграфе было показано нуклеофильное содействие реакции эпексидирования норборнена находящихся в эндо-положении групп $-\text{CONH}_2$ и CH_2OH . Участие в реакции такого типа гидроксильной группы отмечается в^{17,261,262}. В частности, 5-метилбисцикло-2-гептен реагирует с пероксибензойной кислотой в 30 раз быстрее, чем его метиловый эфир и в 40 раз быстрее соответствующего ацетата²⁶¹.

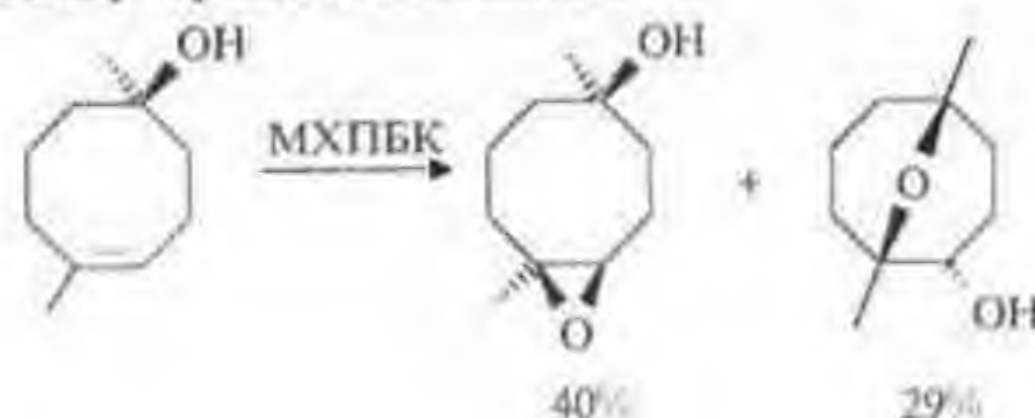
Чаще всего, однако, образование эпексидного цикла в циклоалкенах и его раскрытие реализуются как последовательные реакции.

Интересно отметить, что такого рода превращения возможны даже в такой моноциклической системе как циклогексан²³⁹. В частности, ацетат эпексиспирта (125) оказался неустойчивым на силикагеле и, вероятно, претерпевает раскрытие эпексидного цикла за счет участия соседней ацетоксигруппы

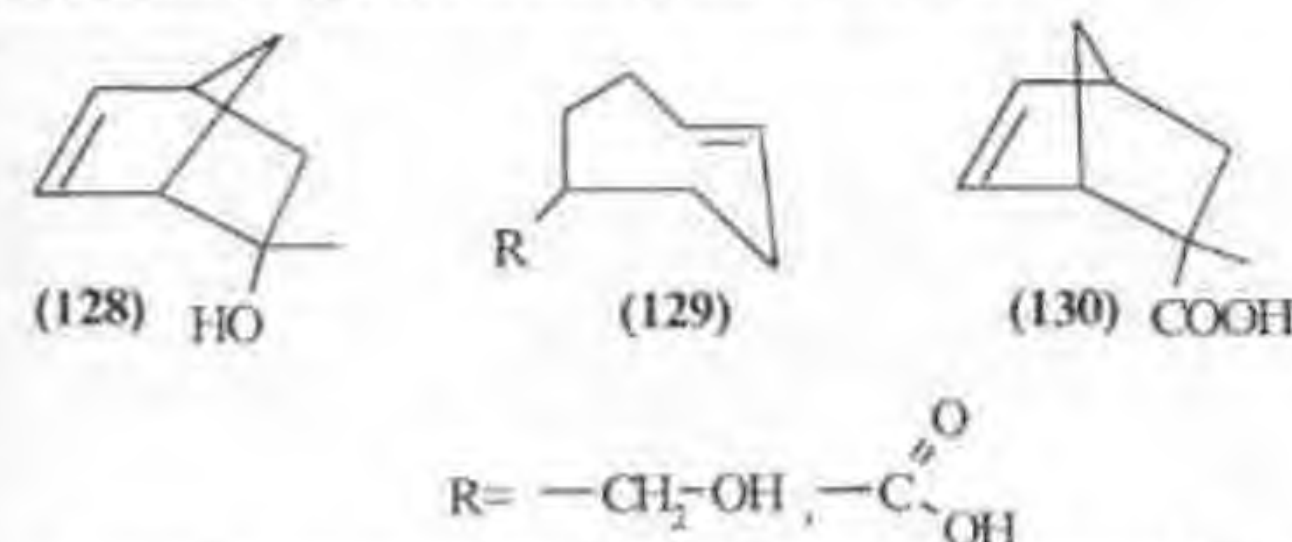


а соответствующий эпексиспирт (126) в щелочном растворе метанола находится, как показано выше, в равновесии со своим изомером (127). Крайняя нестабильность ацетата транс-2,3-эпексидциклогексанола отмечена и в условиях эпексидирования 2-циклогексанола 2-гидропероксигексафтор-2-пропанолом¹¹⁸. Аналогично ведет себя эпексидциклогексан, содержащий в α -положении транс-бензамидную группу¹⁴.

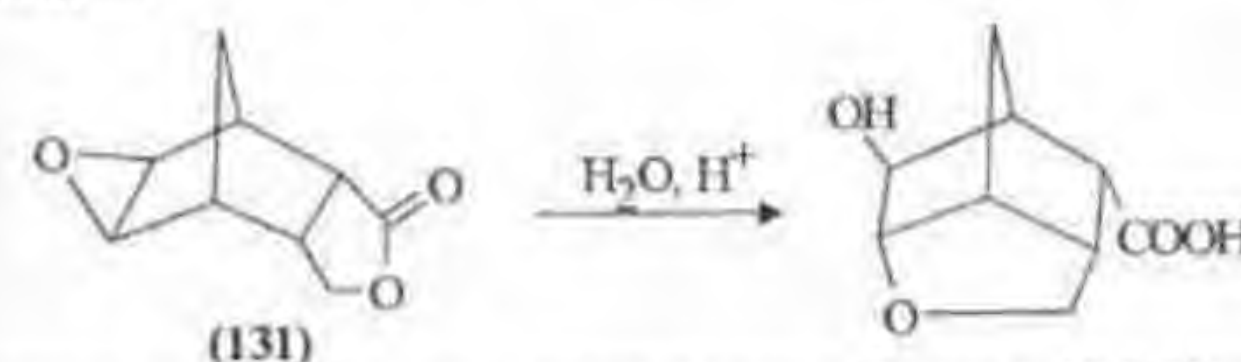
Эпексидирование 1,5-диметил-циклоокт-4-ен-1-ола сопровождается частичной трансаннулярной циклизацией²⁶³:



Гидроксильная группа в положении 5 соединения (128), как нуклеофильный центр, на ход реакции эпексидирования не влияет²⁶⁴, а производные циклогептена (129) в условиях эпексидирования *m*-хлорпероксибензойной кислотой²⁶⁵ образуют продукты трансаннулярного раскрытия эпексидного цикла последовательно, через соответствующий эпексид.

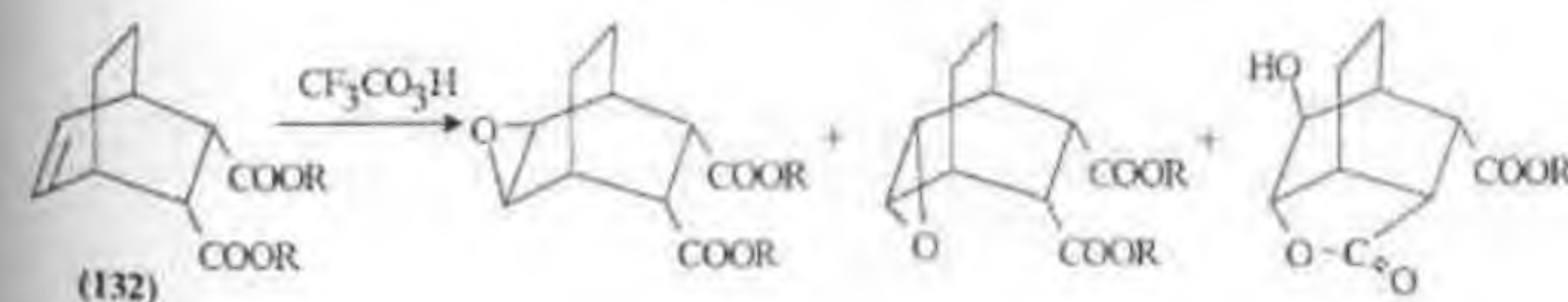


При эпексидировании кислоты норборненового ряда (130) также вначале образуется эпексикислота²⁶⁴, однако выделить ее не удалось из-за быстрой изомеризации в гидроксилактон. По кинетическим данным участие группы COOH в стадии, определяющей скорость реакции, исключено. Гидроксильная группа более нуклеофильна, чем карбоксильная, поэтому размыкание эпексидного цикла в лактоне (131), подвергнувшегося предварительно гидролизу, протекает по схеме²⁶⁶:

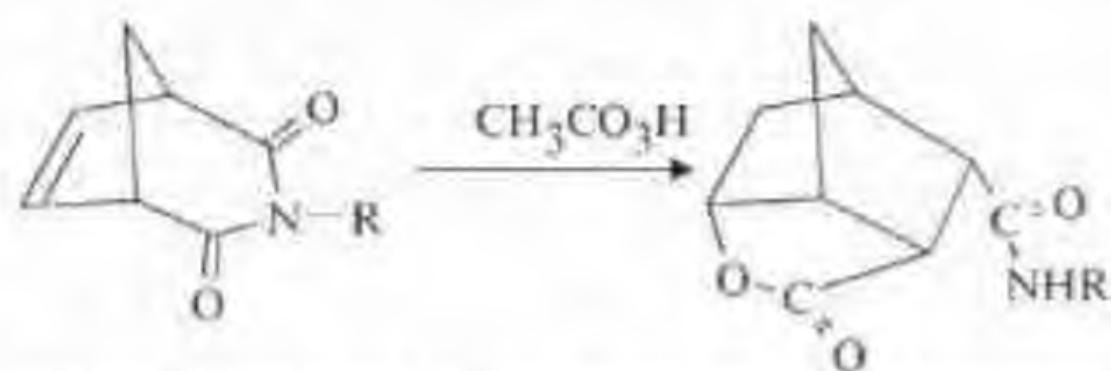


В отличие от норборнена, производные бицикло[2,2,2]октена теряют экзо-стереоспецифичность, что является результатом ослабления напряженности и роста конформационной подвижности системы.

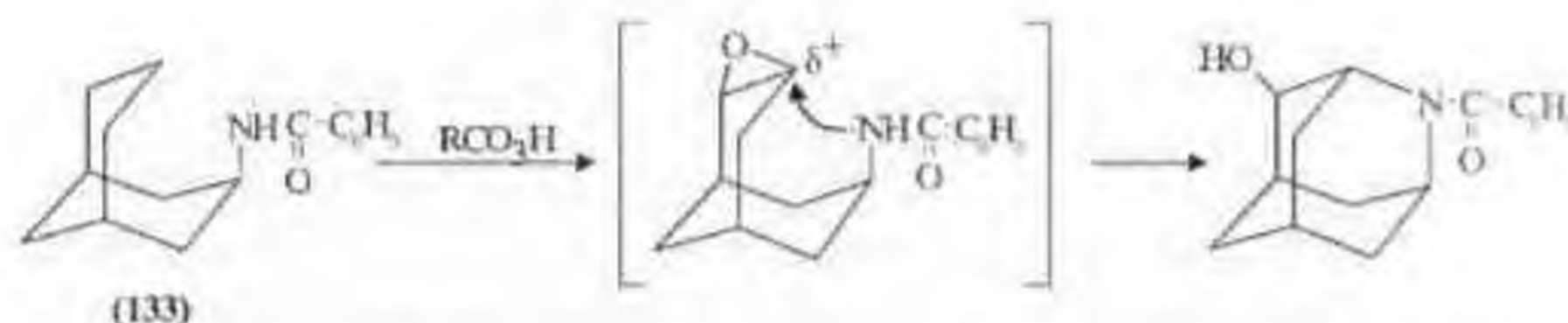
Эндо-кислоты и эфиры (132) бицикло[2,2,2]октенового ряда образуют эндо- и экзо-эпексиды в смеси с лактоном – производным экзо-изомера:



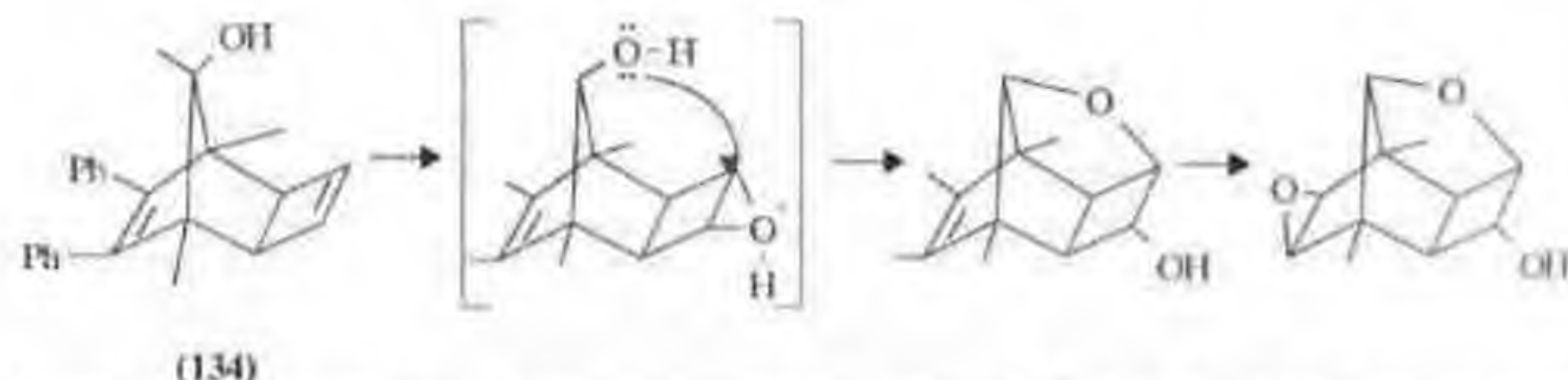
Участие имидной группы во внутримолекулярной циклизации показано в работе⁶³:



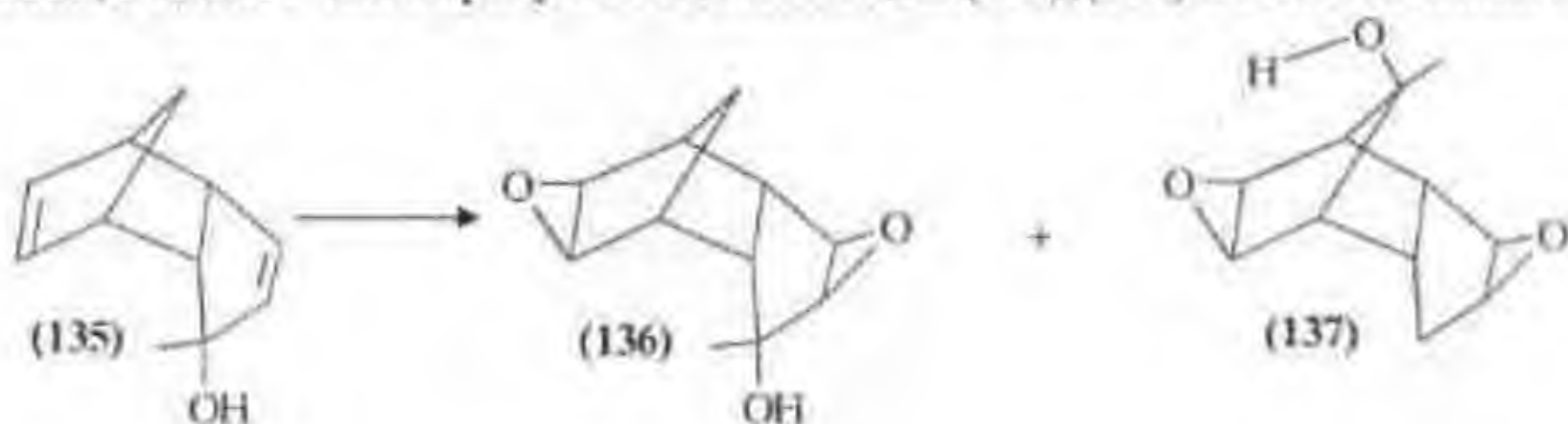
Как и в случае эндо-амидов норборненового ряда⁶, в данном случае в качестве нуклеофильного центра выступает атом кислорода карбонильной группы. В случае же амида (133) стереохимически обусловлена внутримолекулярная циклизация за счет атома азота с образованием производного азаадамантиана²⁴:



Хемоселективность эпексидирования диена (134) реализуется по схеме²⁴:



Гидроксилсодержащий трициклический диен (135) в процессе эпексидирования монопероксифталевой кислотой претерпевает частичную изомеризацию, в связи с чем образуются диэпоксины (136), (137) в соотношении 65:35²⁴:



6.3.3. Механизм стереонаправляющего влияния функциональных групп

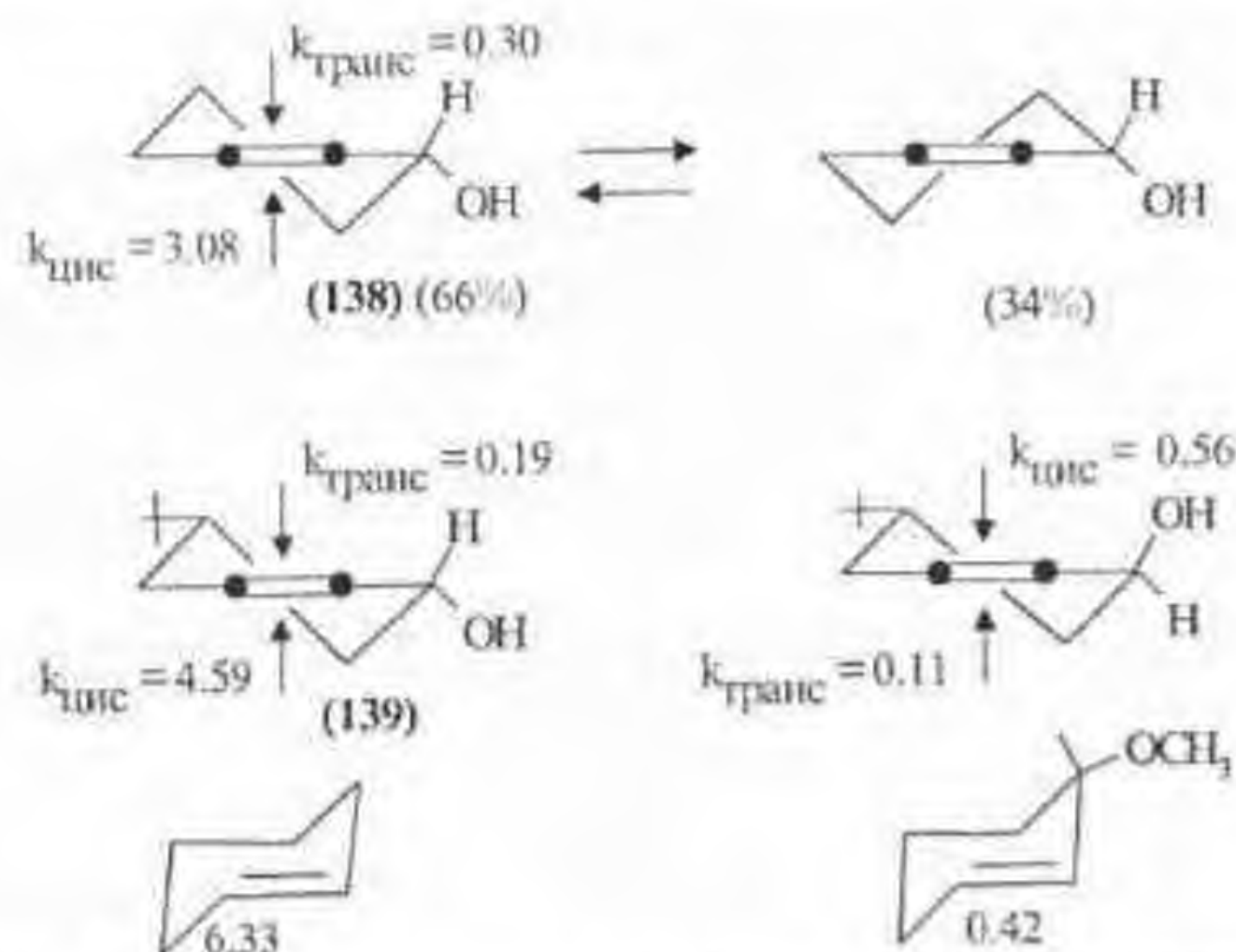
Стерические требования к совместимости реагентов в акте их взаимодействия возрастают при наличии в прохиральном олефине (чаще всего в аллильном или гомоаллильном положении) функциональной группы, которая взаимодействует с пероксикислотой или ПС "олефин- RCO_3H " и способствует образованию преимущественно одного из возможных энантиомеров (оптический выход достигает 95% и более)^{6, 7, 9, 270}. В полной мере это касается и других эпексидирующих агентов, в частности алкилгидропероксидов^{3, 4, 72, 116}.

Хенбест и Уилсон положили начало стереоселективному эпексидированию, установив, что аллильная гидроксильная группа в циклогексеноле координируется с пероксикислотой и способствует *цис*-эпексидированию²⁷¹. При этом скорость реакции на порядок выше, чем в случае соответствующего циклогексенилацетата, подвергающегося преимущественно *транс*-эпексидированию.

Еще большую стереоселективность при окислении циклических ненасыщенных спиртов проявили алкилгидропероксиды в присутствии соединений ванадия и молибдена^{3, 58, 66, 71, 272, 273}. В этом случае 2-циклогексенол окисляется легче циклогексена, в то время как в отношении к пероксикислоте более активен циклогексен²⁷².

Тонкие стереохимические особенности эпексидирования 2-циклогексенолов представлены в работе Уитхама²³⁹. Показано, что направляющее влияние оказывает псевдо-экваториальная, а не аксальная группа OH. Метилирование, как и ацилирование гидроксильной группы приводит к резкому замедлению процесса и преимущественному образованию *транс*-эпоксила.

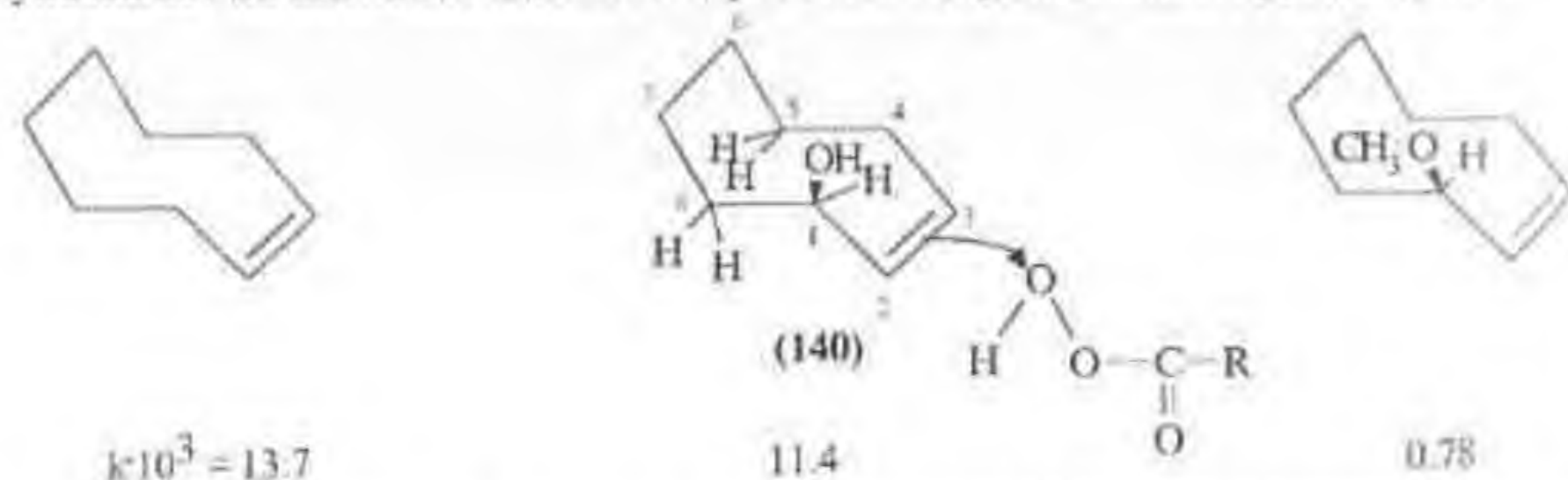
Связь скорости и направления эпексидирования со структурой циклогексенолов (138), (139) хорошо выражает ниже представленная схема, где $k_{\text{эпокс}} \cdot 10^3$ (пероксibenзойная кислота, бензол, 5°C) разложена на составляющие $k_{\text{цис}}$ и $k_{\text{транс}}$ по отношению к гидроксильной группе:



Характерно, что эпексидирование циклоалкенолов C_6 - C_9 *m*-хлорпербензойной кислотой сопровождается изменением направления атаки реагента при переходе от семичленного к восьмичленному циклу: выход цис-эпоксида составлял соответственно 95,0; 61,0; 0,2; 0,2%²¹³.

В условиях же использования алкилгидропероксида и ванадиевого катализатора координация группы OH с центральным атомом настолько сильна, что приводит к изменению конформации и обеспечивает во всех случаях цис-атаку.

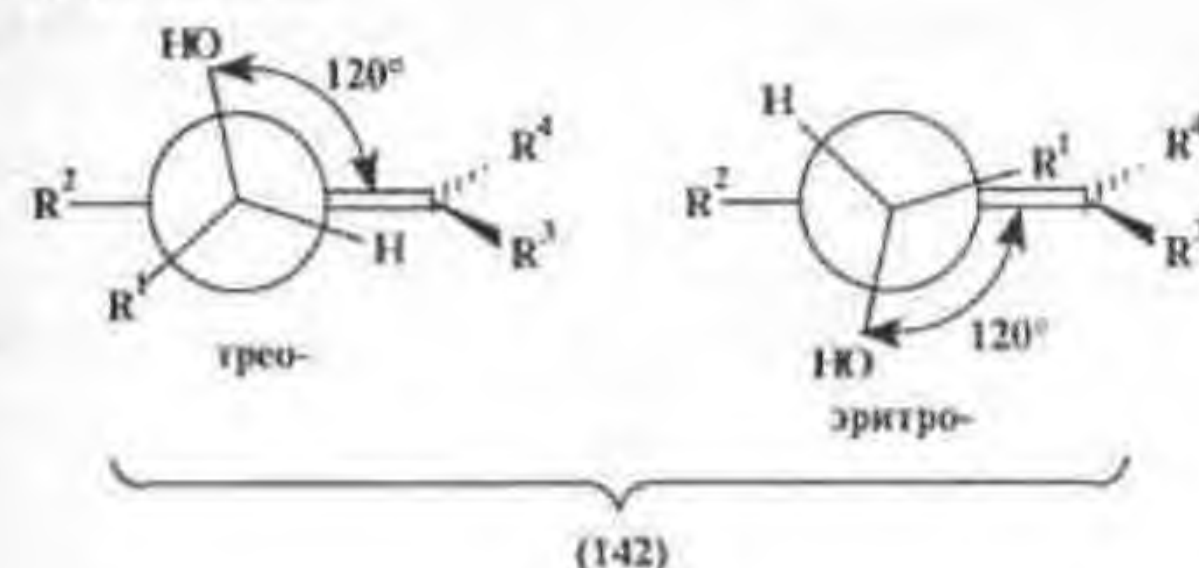
Примечательно, что не только цис-2-циклооктен-1-ол, но и его метиловый эфир эпексидируется RCO_3H стереоспецифично в транс-положение, однако большая разница в скоростях (бензол, пероксибензойная кислота, 5 °C) указывает на активное содействие реакции гидроксильной группы (140)²¹⁸.



В кресловидной молекуле циклооктена (140), как и в циклогексен-оле (138), электрофильное содействие пероксикислоте оказывает псевдоэкви-

горная группа OH, однако в эпексидируемом циклооктаноле, в отличие от эпексидируемого циклогексанола, она окажется по отношению к оксирановому циклу в транс-положении. Высказано суждение, что атаке пероксикислоты с тыльной стороны препятствуют атомы водорода при C-5 и C-8 аналогично тому, что отмечалось при эпексидировании бициклена (97) и метиленициклогексана.

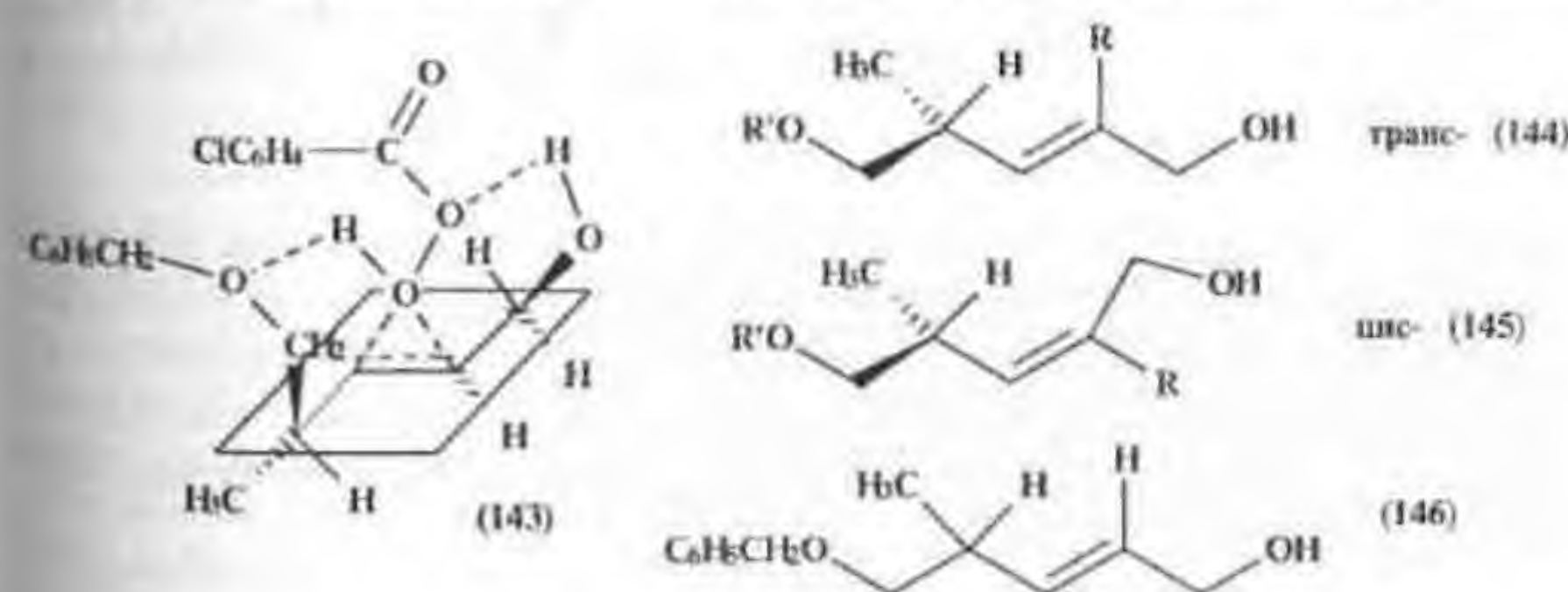
По расчётным данным^{67,72}, вероятный диэдральный угол HO-C-C=C в переходных состояниях "олефин-пероксикислота", ведущих к трео- и эритро-изомерам близок к 120°.



Для сравнения отметим, что при каталитическом эпексидировании олефинов алкилгидропероксидами этот угол составляет 50°.

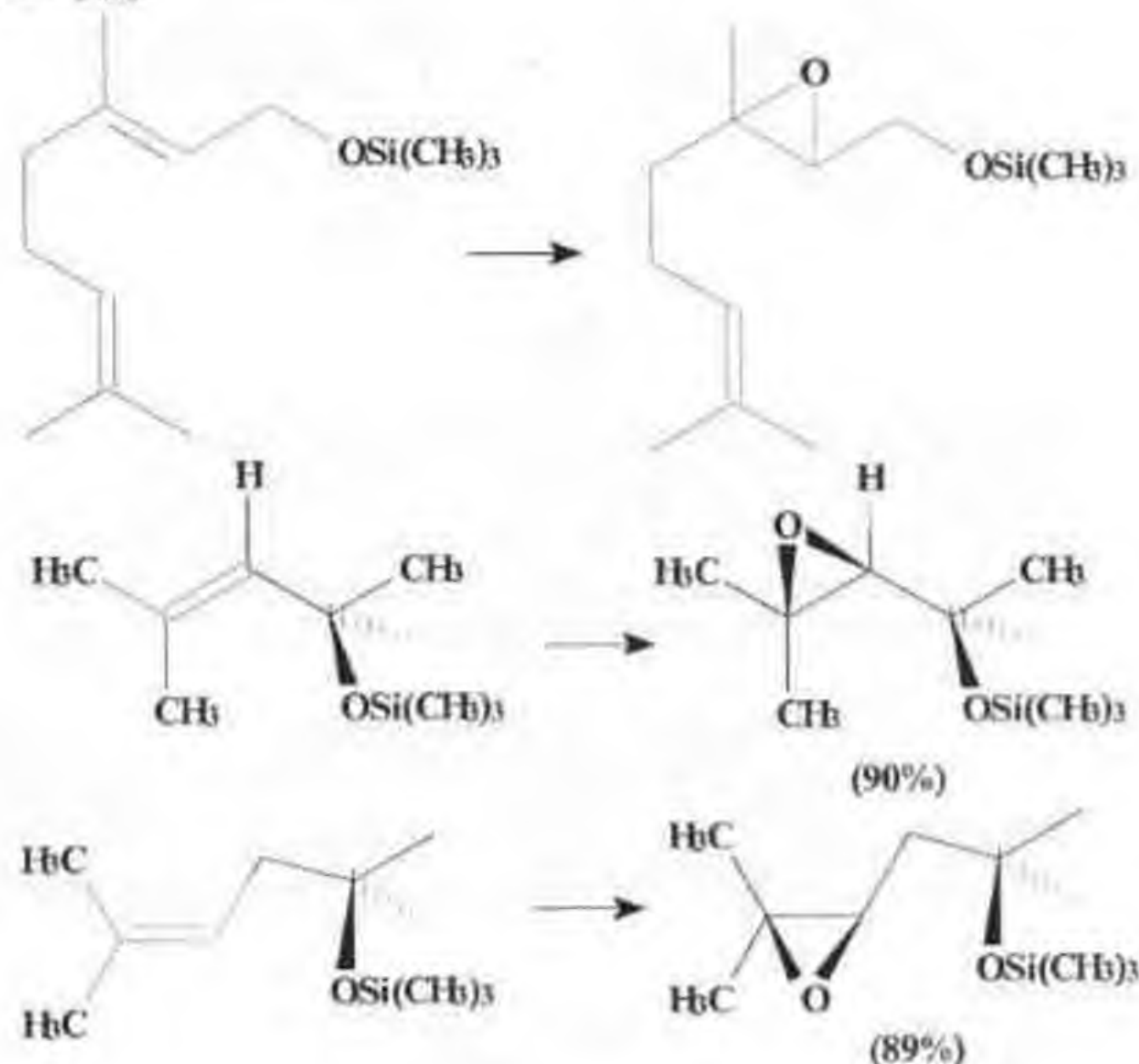
В соответствии с данными^{274,275} аллиловые спирты (142) проявляют высокую стереоселективность лишь при определенном их строении, в частности при $R^2=H$. Наличие одного заместителя у C-3 в транс-положении снижает стереоселективность²⁷⁶.

Эффект совместного направляющего действия гидроксильной группы и эфирного атома кислорода (143) наблюдается при эпексидировании олефиновых спиртов (144), (145), где $R^1=C_6H_5CH_2$ или H; $R^2=H$, CH_3 или $Si(CH_3)_3$ с помощью МХПБК^{277,278}. Стереоселективность достигала 86-96%.

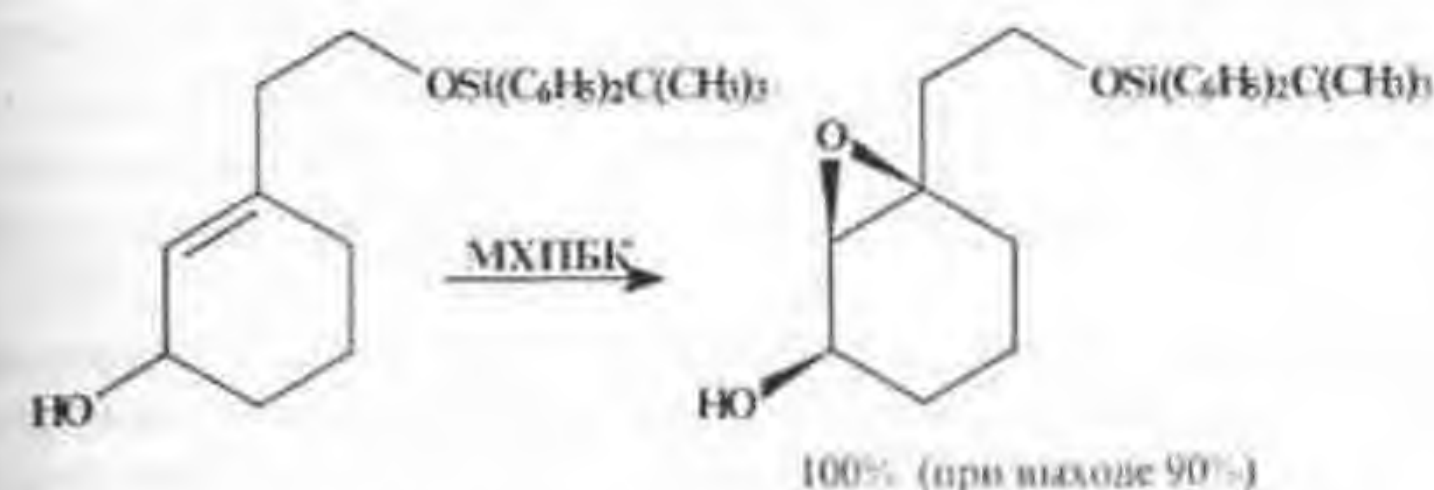


Высокая эффективность совместного влияния заместителей в цис-изомере по мнению авторов²⁷⁸ обусловлена геометрией наиболее устойчивой конформации (145). В (146) подобное действие функциональных групп не наблюдалось.

Чрезвычайно эффективно направляющее влияние объёмной триалкилсилильной группы, находящейся у атома С-2 алкенола^{278,280}. В конечном эпоксиспирте она может быть легко заменена на водород действием $(n-C_4H_9)_4N^+F^-$ в ДМФА. В обзоре²⁸⁰ обсуждены варианты использования групп кремния для защиты гидроксильной группы и контроля стерео- и региоселективности эпексидирования в системе $t-BuOOSi(CH_3)_3$, $VO(acac)_3$, $PO[OSi(CH_3)_3]_3$.



Показано, что защитная группа $(CH_3)_3Si$ при использовании реагента Шарплесса⁶⁵ сильно ускоряет эпексидирование одного энантиомера и замедляет окисление другого, соотношение соответствующих скоростей может достигать 700. Подобным образом действует защита аллильного²⁸¹ или гомоаллильного²⁸² гидроксила триалкилсилильной группой в условиях эпексидирования с помощью МХПБК.



Очевидно, что выявление наиболее устойчивой конформации алкенола в основном состоянии и подбор соответствующих заместителей оказывается весьма полезным для проведения реакции с ожидаемым стереохимическим результатом, хотя более универсальным для прогнозирования направления синтеза является метод²⁸³, основанный на оценке относительной устойчивости диастереомерных переходных состояний в соответствии с принципом Кертиса-Гаммета. Оценка напряжения, вызываемого взаимодействием заместителей в положениях 1,2 и 3 аллилового спирта, позволяет предсказать структуру оптимального ПС и результат реакции в целом, что продемонстрировано на ряде описанных в литературе примеров.

Стереонаправляющее влияние на эпексидирующий агент (RCO_3H , $ROOH$) оказывает гидроксильная группа в 3-алкенолах (гомоаллильных спиртах)^{9,198,272,284,285} и 4-алкенолах^{9,66,286}, хотя в ряде случаев асимметрическая индукция выражена слабо. Показано согласованное действие двух гомоаллильных гидроксильных групп²⁸⁷.

В отношении к этим спиртам, как и при эпексидировании 2-циклоалкенолов, алкилгидропероксиды, координированные с соединениями металлов, оказываются более эффективными, чем пероксикислоты. Причём, молибденовый катализатор обладает большим радиусом действия, чем ванадиевый.

Гомоаллильные спирты эпексидируются пероксисульфамовой кислотой со значительно меньшей стереоселективностью, чем аллильные, в то же время как в системе $(CH_3)_3COOH - VO(acac)_3$ результаты их эпексидирования сравнимы¹⁹⁸.

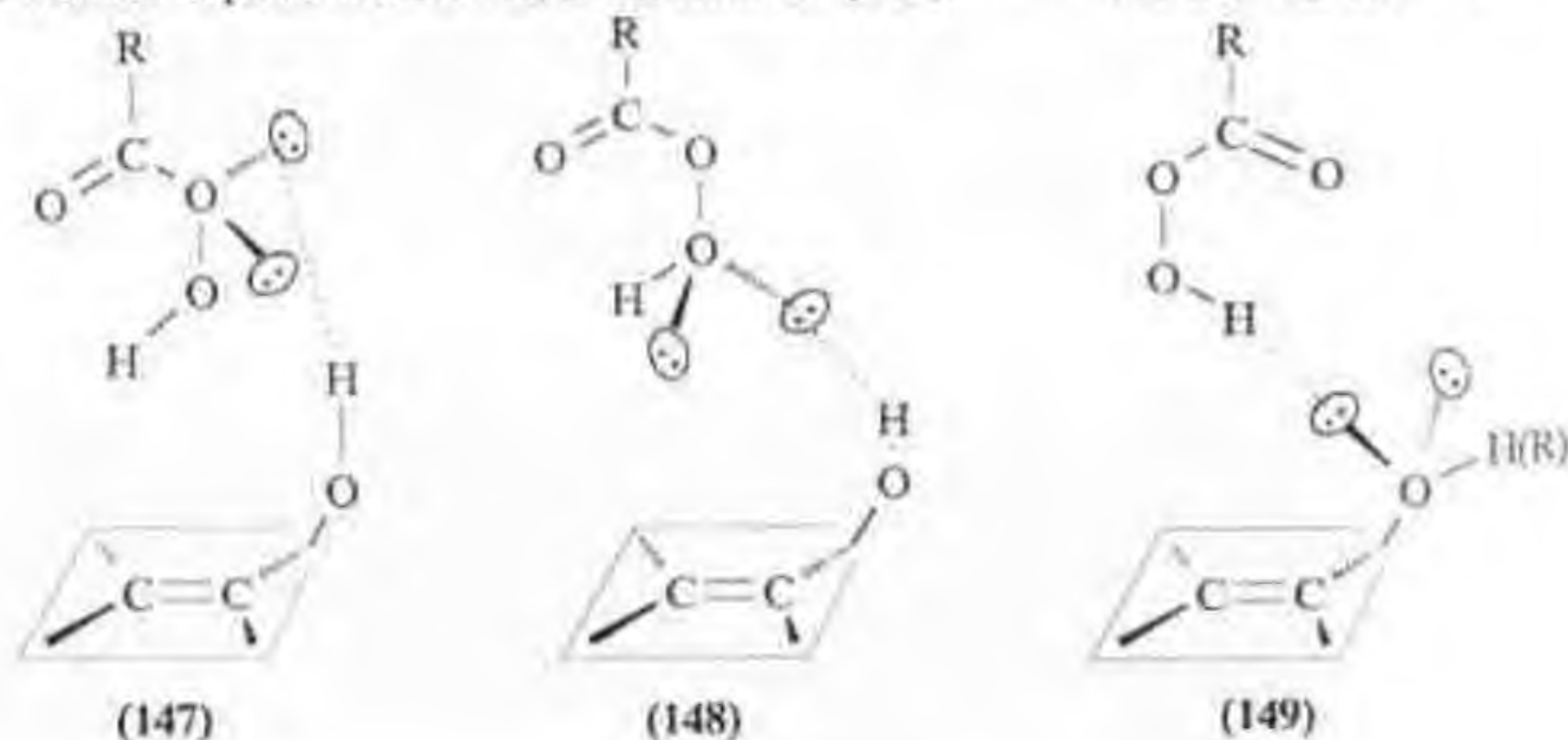
Более высокая стереоселективность эпексидирования алкилгидропероксидами проявляется и в случае 4-алкенолов, а также алкенолов с очень удалённой гидроксильной группой. Стереонаправленное эпексидирование соединений из класса стероидов²⁸⁸ и ациклических полиенов²⁸⁹, обладающих такой группой, осуществлялось после предварительного ацилирования последней гидроксилсодержащим агентом (шаблоном). Строго подобранные размеры и геометрия шаблона позволяли имеющейся в нём гидроксильной группе оказывать содействие окислителю.

Более сильное ориентирующее влияние гидроксильной группы на систему ROOH/kat по сравнению с пероксикислотой проявляется в том, что при эпоксицировании некоторых диенолов^{67,272} алкилгидропероксид эпоксицирует аллильную (2,3), а пероксикислоты – преимущественно удаленную кратную связь.

Очевидно, что механизмы направляющего влияния гидроксильной группы на алкилгидропероксиды и пероксикислоты существенно различаются. В первом случае влияние группы OH реализуется, как уже отмечалось в п.4.2, на стадии построения высокоупорядоченного полилигандного донорно-акцепторного комплекса, в ходе которого она вытесняет из координационной сферы центрального атома какой-либо из лигандов. Матричный эффект окружения активного кислорода проявляется в том, что прохиральный олефин координируется с пероксидным кислородом лишь при одной из двух возможных, стерически более благоприятной ориентации. Важным при этом оказывается и стереоэлектронный фактор^{3,7,65,72}.

Менее однозначна трактовка механизма направляющего влияния функциональных групп при эпоксицировании олефинов пероксикислотами. Во многих случаях оно обусловлено образованием водородных связей имеющимися в олефине функциональными группами с пероксикислотой. Важно, однако, выяснить не только природу этих связей, но и стадию, на которой проявляется их участие. С одной стороны, такая группа может включаться в стадию сближения и координации реагентов, а с другой – стабилизировать уходящий анион RCO₂⁻ при распаде активированного комплекса “олефин-пероксикислота”.

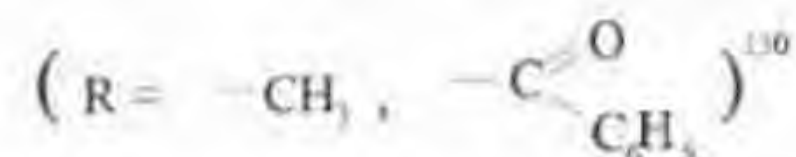
В отношении аллильных спиртов обсуждалось несколько типов Н-связей пероксикислоты, в частности: (147)^{9,17,21,9271}, (148)⁷², (149)^{2,156}:



Оценка относительной прочности Н-связей и стереоэлектронный анализ структур (147)–(149) позволяют сделать следующие выводы.

В соответствии с представлениями о кислотно-основных свойствах партнеров по реакции, сила водородной связи существенно понижается в ряду: (149) > (148) > (147). Более того, образование Н-связи аллильной группы OH с молекулой RCO₂H в основном состоянии по схеме (147) маловероятно, поскольку р-электроны O⁽²⁾ вовлечены в сопряжение и малоподвижны. Кроме того, соответствующие p-орбитали направлены под углом к связи O–H алкенола. В ассоциатах (148) и (149) реакционные центры (π_{αcc} и σ*_{р-р} O–O) оказываются слишком удаленными друг от друга для осуществления собственно эпоксицирования, что исключает участие группы OH непосредственно в стадии передачи активного кислорода олефину.

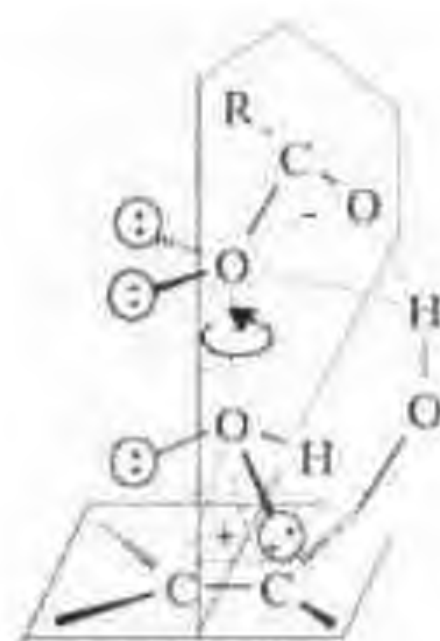
Решить же вопрос, насколько эффективно направляющее влияние группы OH в стадии сближения реагентов, позволяют данные об эпоксицировании циклогексена, содержащего в аллильном положении аксиальную группу OR



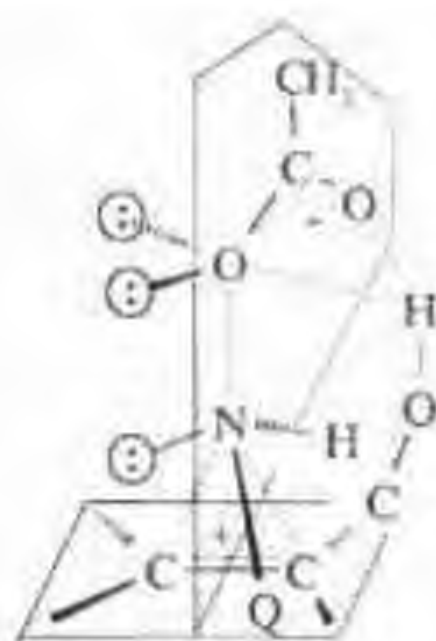
Установлено, что при использовании в качестве окислителя м-хлорпероксибензойной кислоты ее водородная связь с группой OR по типу (149) недостаточно прочна для оказания син-направляющего влияния – стерические эффекты этих групп обуславливают преимущественно анти-эпоксицирование. Лишь замена МХПБК на сильнейшую из пероксикислот с весьма подвижным кислотным протоном – CF₃CO₂H – приводит к син-эффекту. В пользу указанного механизма содействия группы OR свидетельствует тот факт, что замена инертного растворителя (CH₂Cl₂) на основной (THF), сольватирующий CF₃CO₂H, изменяет стереохимический результат эпоксицирования и приводит к образованию, в основном, анти-изомера.

В связи с выше изложенным представляется еще менее вероятным участие в сближении реагентов водородных связей типа (147) и (148).

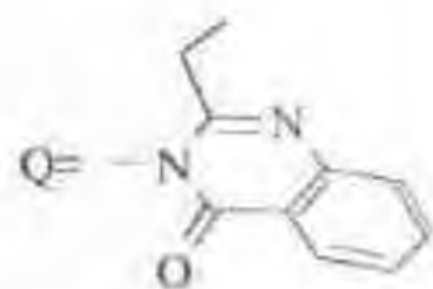
Орбитальное рассмотрение и квантовохимический расчет^{7,290} позволяют сделать вывод, что эффективность направляющего влияния гидроксильной группы обусловлена взаимодействием уходящего аниона кислоты с попадающим в его поле протоном гидроксила при распаде активированного комплекса (150)



150

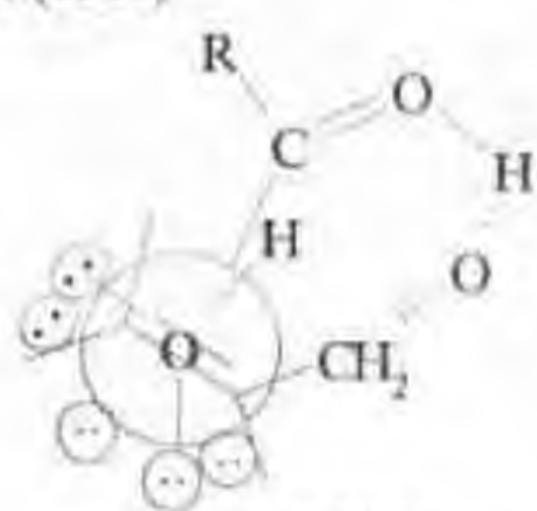


151

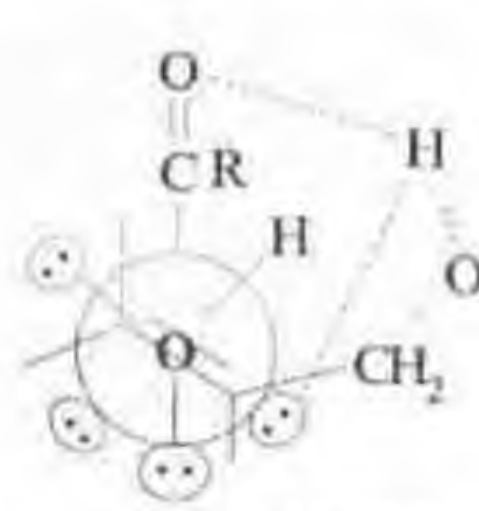


Как видно, здесь следует говорить не о водородной связи в классическом смысле, как о водородном мостике между двумя акцепторами протона, а о взаимодействии последнего с делокализованным отрицательным зарядом в довольно сильно поляризованном промежуточном комплексе.

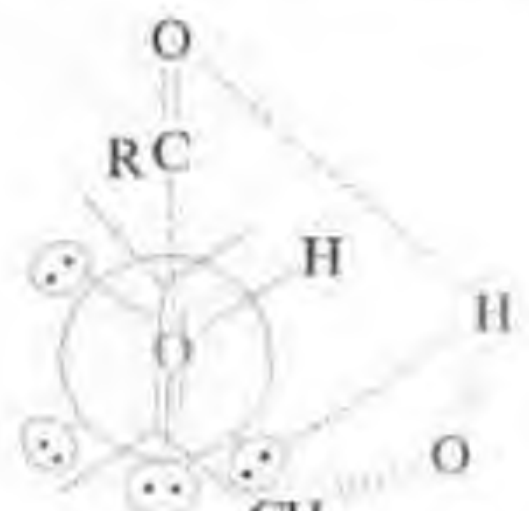
Анализ моделей Ньюмена (150a-d) ПС (глаз наблюдателя направлен вдоль пероксидной связи со стороны атаки алкена) с учетом принципа Кертиса-Гаммета показывает, что оптимальными структурами являются (150b) и (150d).



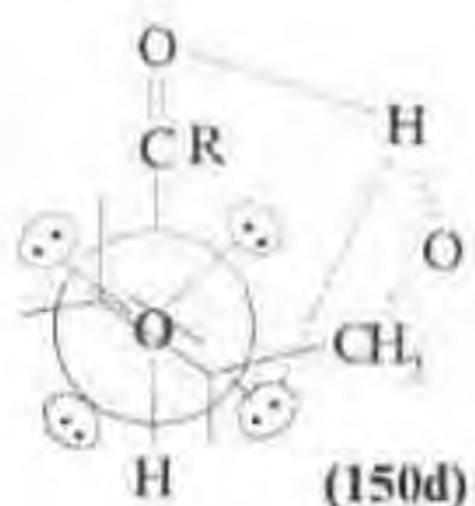
(150a)



(150b)



(150c)



(150d)



(151)

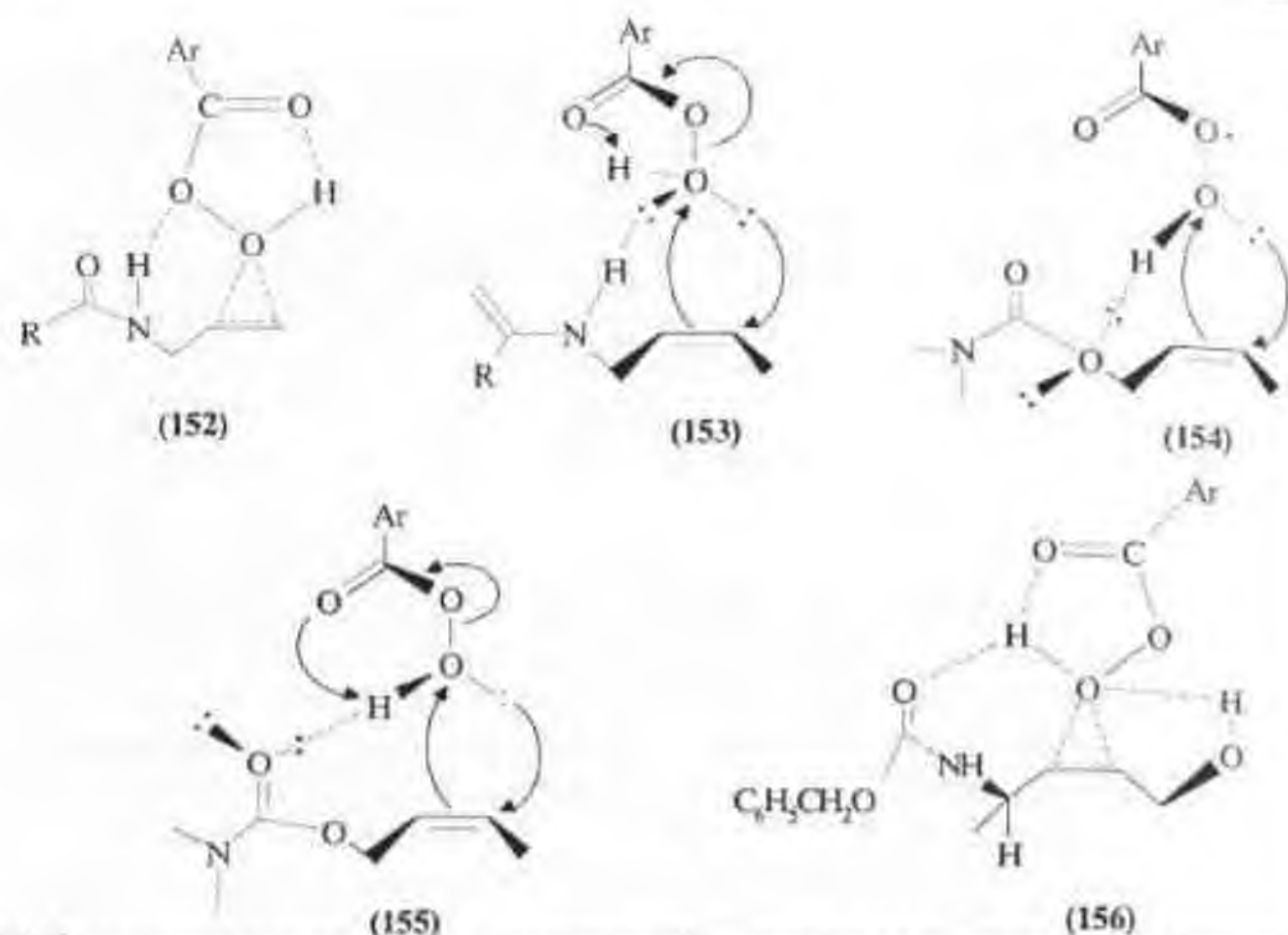
При построении этих моделей учитывалась возможность участия любой из двух пар р-электронов активного атома кислорода в образовании оксиранового цикла.

Реальность структуры (150b) подтверждается сравнением механизма эпексидирования с близким по природе механизмом азиридирования 2-циклогексен-1-ола 3-апетоксиамино-2-этилхинозолоном (151)²⁹¹. Последний, как оказалось, действует более стерео- и региоселективно, чем пероксикислоты, что является, по нашему мнению, следствием более жестких пространственных требований к ПС. В частности, атом азота, как электрофильный центр, содержит, в отличие от пероксидного атома кислорода RCO₂H, три заместителя, что существенно затрудняет атаку олефина и делает ее более строго ориентированной. Кроме того, атом азота обладает лишь одной парой р-электронов, участвующей в циклообразовании и, таким образом, оптимальная ориентация реагентов сводится к единственной структуре (151), в которой трансoidное расположение наиболее объемных заместителей обуславливает выход протона группы NH из плоскости звена -O-C=O.

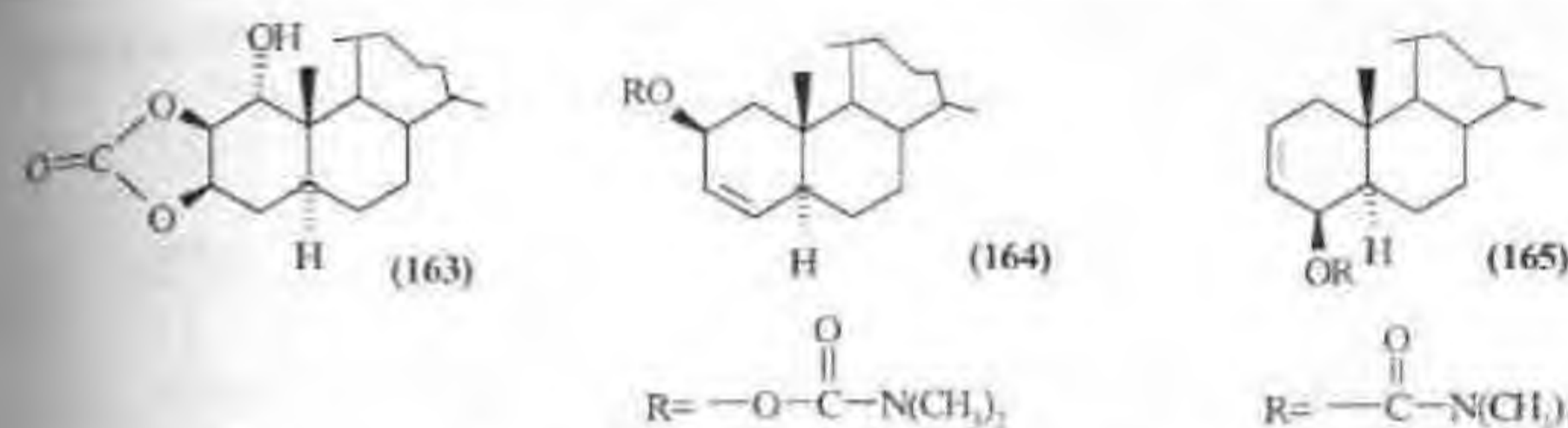
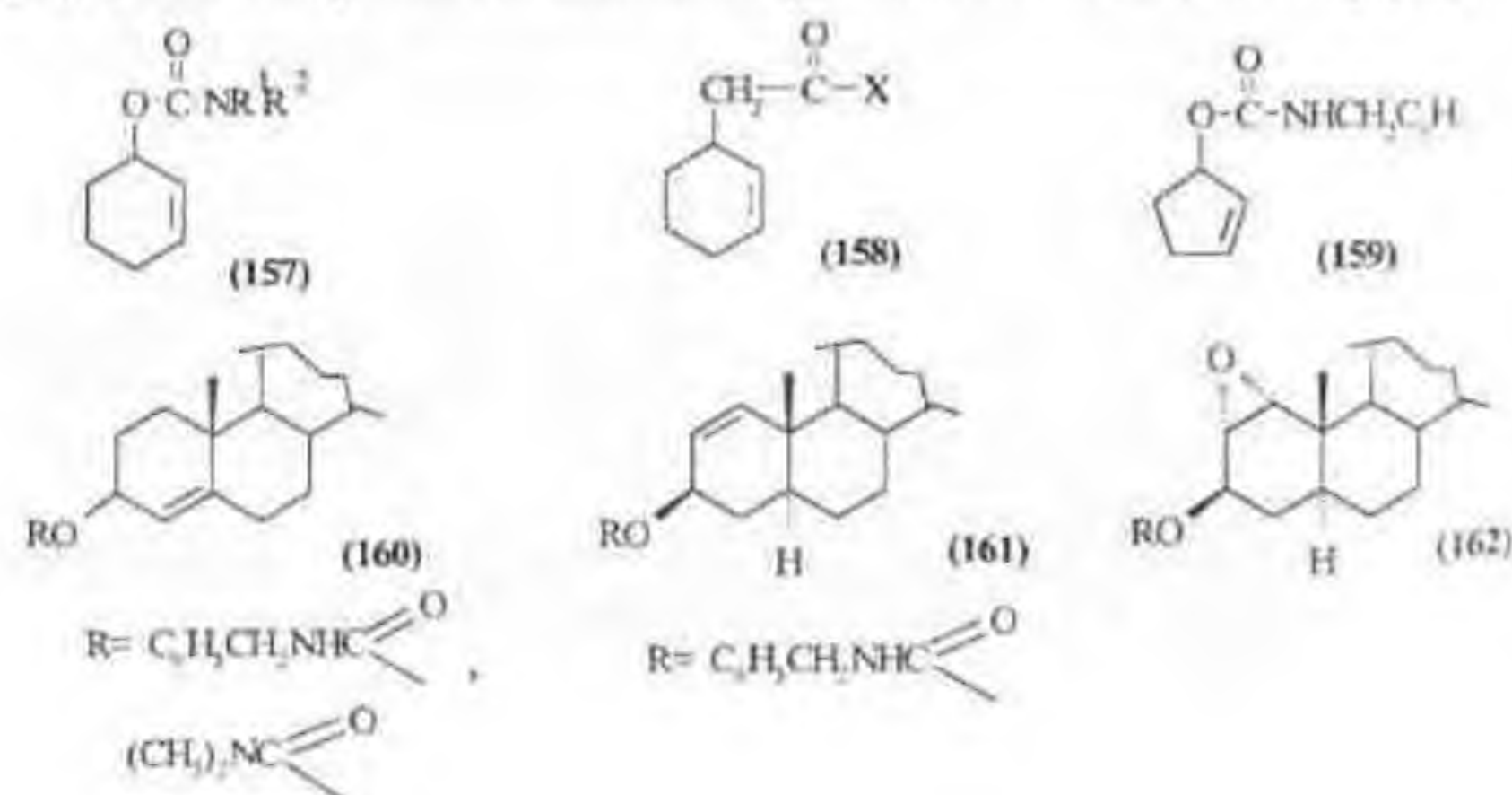
В отличие от структуры (151) в случае эпексидирования наряду со скошенной конформацией ПС (150b) возможна еще более выгодная в энергетическом плане трансoidная форма (150d) - в стерическом отношении она менее напряжена, а ее кислотный протон участвует в стабилизации уходящего аниона RCO₂⁻ за счет взаимодействия с обеими парами р-электронов O-2. Если в структурах (150b), (150d) и (151) аллильная гидроксильная и карбонильная группы удалены друг от друга оптимально, то сближение их в энергетически невыгодной заслоненной конформации (150a) уменьшит или полностью исключит возможность содействия гидроксильной группы уходящему аниону RCO₂⁻. В случае же планарной структуры (150c) аллильная группа OH оказалась бы очень удаленной от уходящего аниона.

Син-направляющий эффект проявляется при эпексидировании не только олефиновых спиртов, но и ненасыщенных карбоновых кислот²⁹²⁻²⁹³, амидов^{294,295}, уретанов, производных мочевины^{9,296}, ацеталей, сульфонов, сульфоксидов⁹, сульфамидов²⁹⁷, кетонов²³⁸ алифатического и алициклического рядов. В некоторых случаях обнаруживается согласованное или конкурирующее действие двух групп^{9,107,118,293,298}.

Рассматривались различные варианты механизма направляющего влияния некоторых групп (152)²⁹⁹, (153)³⁰⁰, (154)-(156)⁹.



П. Косовский и сотрудники, исследуя обширный ряд непредельных (аллильных и гомоаллильных) карбаматов, амидов, уретанов и сложных эфиров, в частности, производных циклогексена (157), (158), циклопентена (159) и некоторых соединений стероидного типа (160)–(165)⁹, пришли к выводу, что имеющиеся в них функциональные группы оказывают стереонаправляющее действие за счет включения в водородную связь карбонильного атома кислорода, как центра наибольшей электронной плотности, по типу (155).



Меньшая основность карбонильного атома кислорода в сложных эфирах по сравнению с амидами и карбаматами обуславливает их более низкую стереоселективность окисления, хотя син-эпоксицирование транс-диметил-1,2-дигидрофталата реализуется более чем на 90%²⁹. Участие в реакции именно карбонильной группы подтверждено данными ИК-спектров с использованием в качестве моделей транс-(166)- и цис-(167) гидроксиамидов⁹.



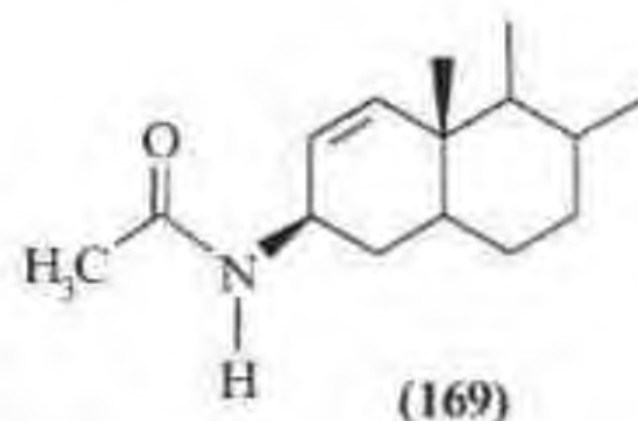
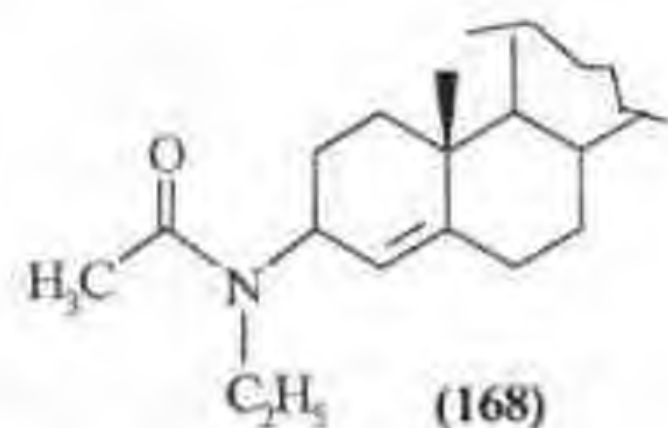
Последний, как оказалось, внутримолекулярную связь не образует.

Направляющее действие карбонильного атома кислорода в комплексе (155), в отличие от гидроксильной группы ПС (150), проявляется, по всей вероятности, на стадии координации реагентов.

Оба механизма, связанные с образованием ПС (150), (155), основаны на Н-комплесообразовании, но по стереохимическим требованиям, а значит и по субстратной селективности реагента в целом, они существенно отличаются. Так, аллиловый спирт (161) ($R=H$) образует смесь цис-/транс-эпоксиспиртов в отношении 3:1, в то время как в соответствующем N-бензилкарбамате пространственное экранирование β -стороны препятствует цис-эпоксицированию – в качестве главных продуктов реакции выделены транс-эпоксид (162) и продукт внутримолекулярного раскрытия эпоксидного цикла (163).

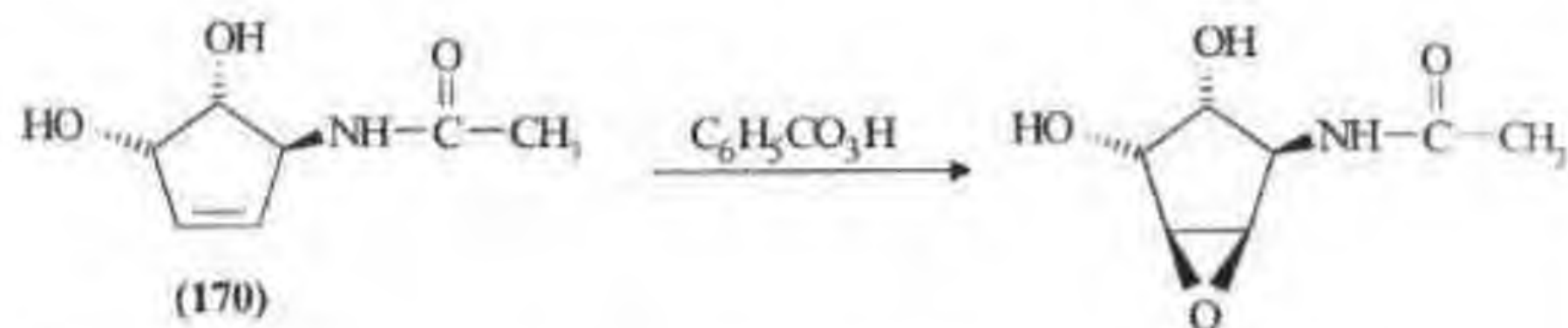
Карбаматы (164), (165), как и соответствующие спирты ($R=H$), образуют в качестве главных продуктов транс-эпоксиды. К обращению стереоселективности может привести простая замена в структуре (160) бензильного радикала на фенильный⁹ или введение в карбамат (165) дополнительной

функциональной группы, например, $\text{CH}_3\text{O}^{299}$. N-Этилацетамидная группа препятствует эпоксицированию (168), что согласуется с данными³⁰⁰.

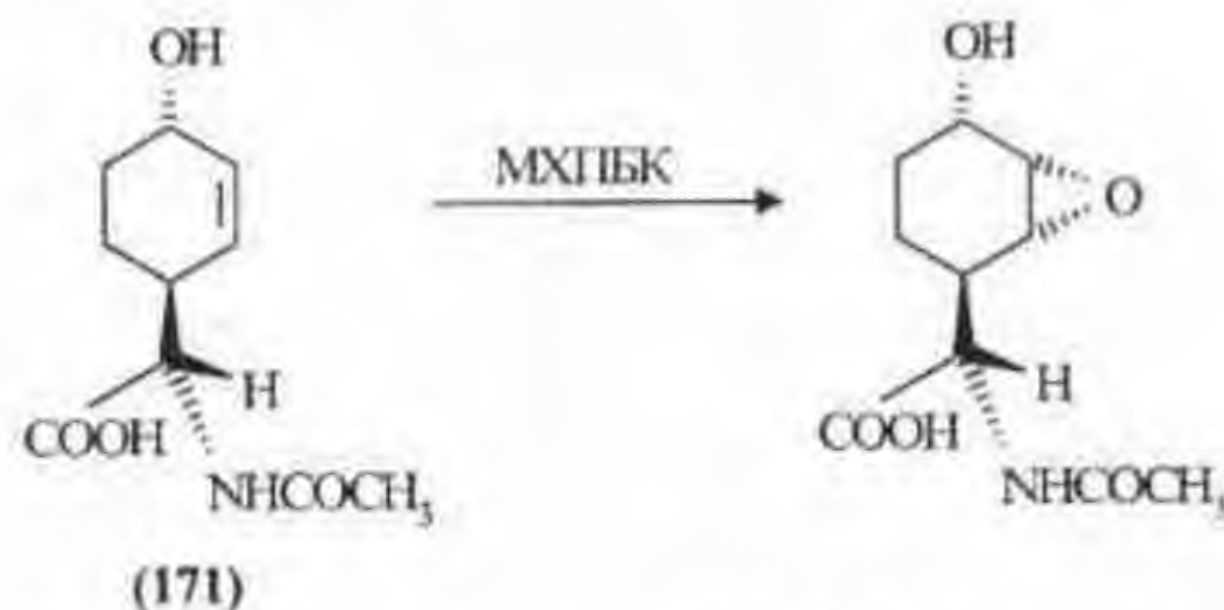


В то же время ацетамидная группа в (169) превосходит по эффективности син-направляющего влияния гидроксильную группу.

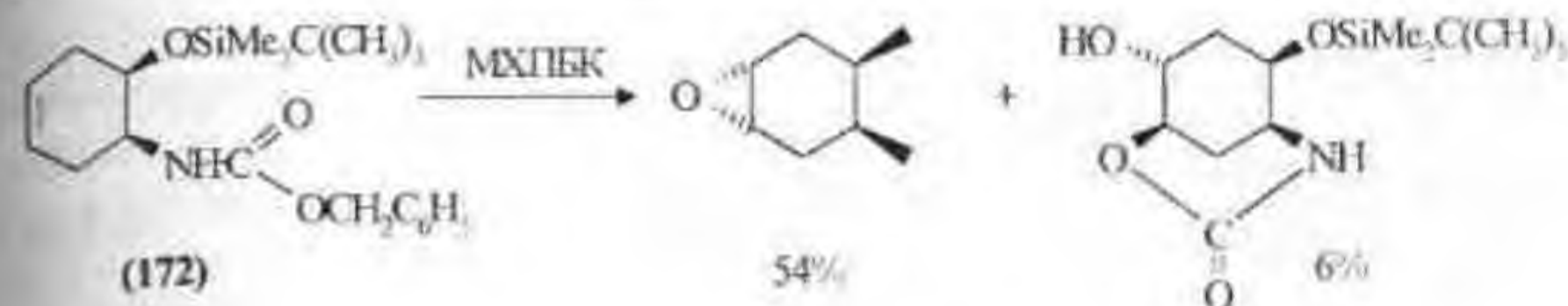
В конкуренции ацетамидной и гидроксильных групп в (170) превалирует направляющее влияние первой²⁹⁵.



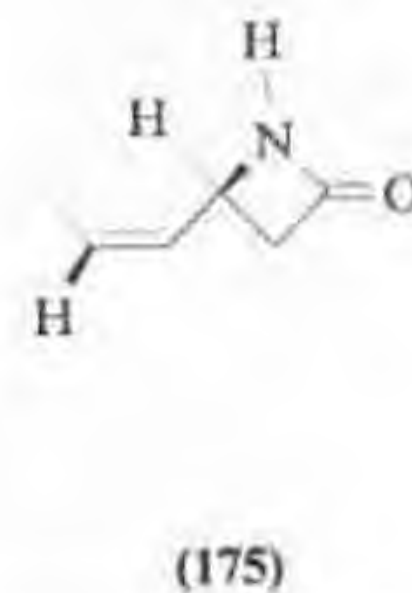
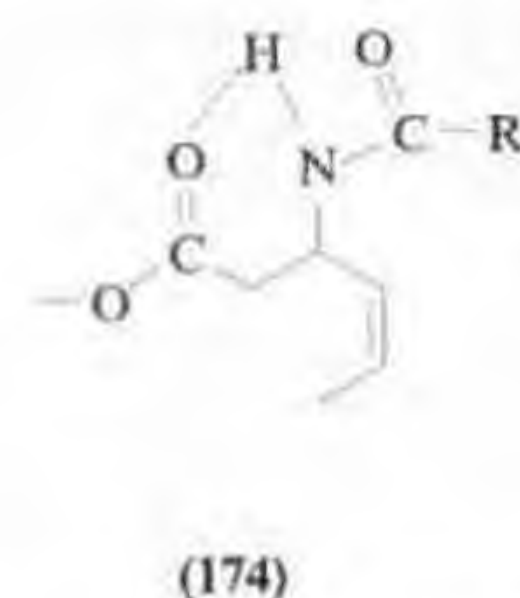
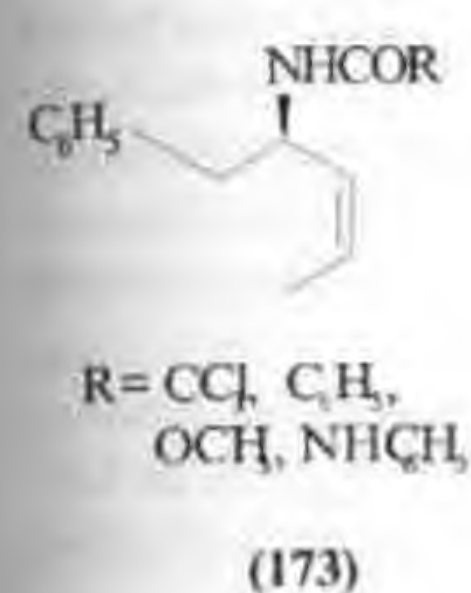
Удаленные друг от друга ацетамидная и аллильная гидроксильная группы в молекуле кислоты (171) оказывают согласованное действие³⁰¹.



Наличие в цис-циклогексилкарбамате (172) триалкилсилильной группы приводит к транс-атаке перокси кислоты, сопровождаемой внутримолекулярной циклизацией³⁰².



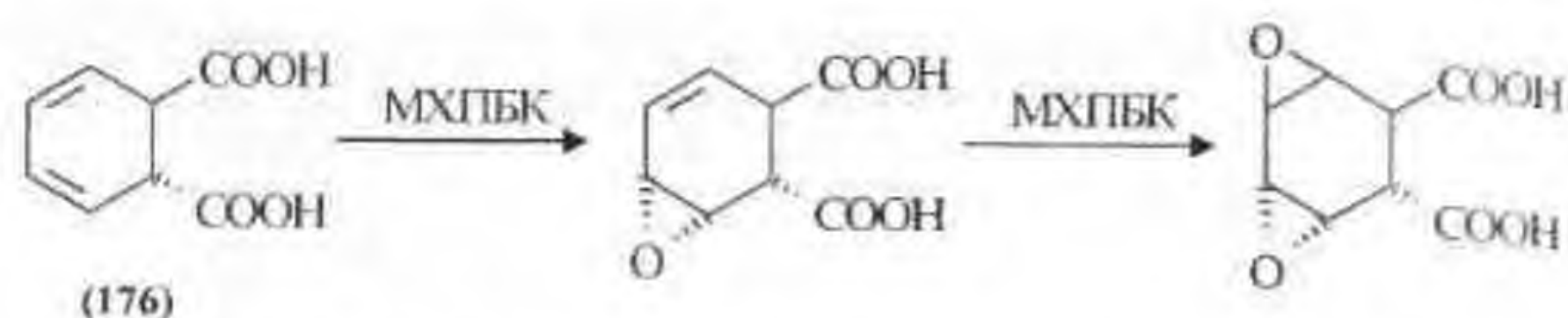
Ациклические аллильные Z-амиды (173) эпоксицировались пероксикислотами и трет-бутилгидропероксидом ($\text{Mo}(\text{CO})_6$) с высокой трео-селективностью (75-95%)²⁹⁵. Соответствующие E-изомеры оказались менее чувствительными к влиянию амидной группы – выход трео-изомера составлял 60-78%.



Из общей закономерности выпадает амид (174). Низкая стереоспецифичность его эпоксицирования с некоторым избытком в продуктах реакции эритро-изомера, вероятно, объясняется неблагоприятной структурой доминирующей конформации, фиксированной внутримолекулярной водородной связью.

Обращает на себя внимание амид (175), в котором участие карбонильной группы в ориентирующем влиянии маловероятно, хотя стереоселективность эпоксицирования достаточно велика. Здесь, по-видимому, имеет место постулируемое авторами²⁹⁵ направляющее действие группы N-H. Такой тип электрофильного содействия эпоксилирующему агенту представляется более предпочтительным и в случае толуолсульфамидной группы²⁹⁶.

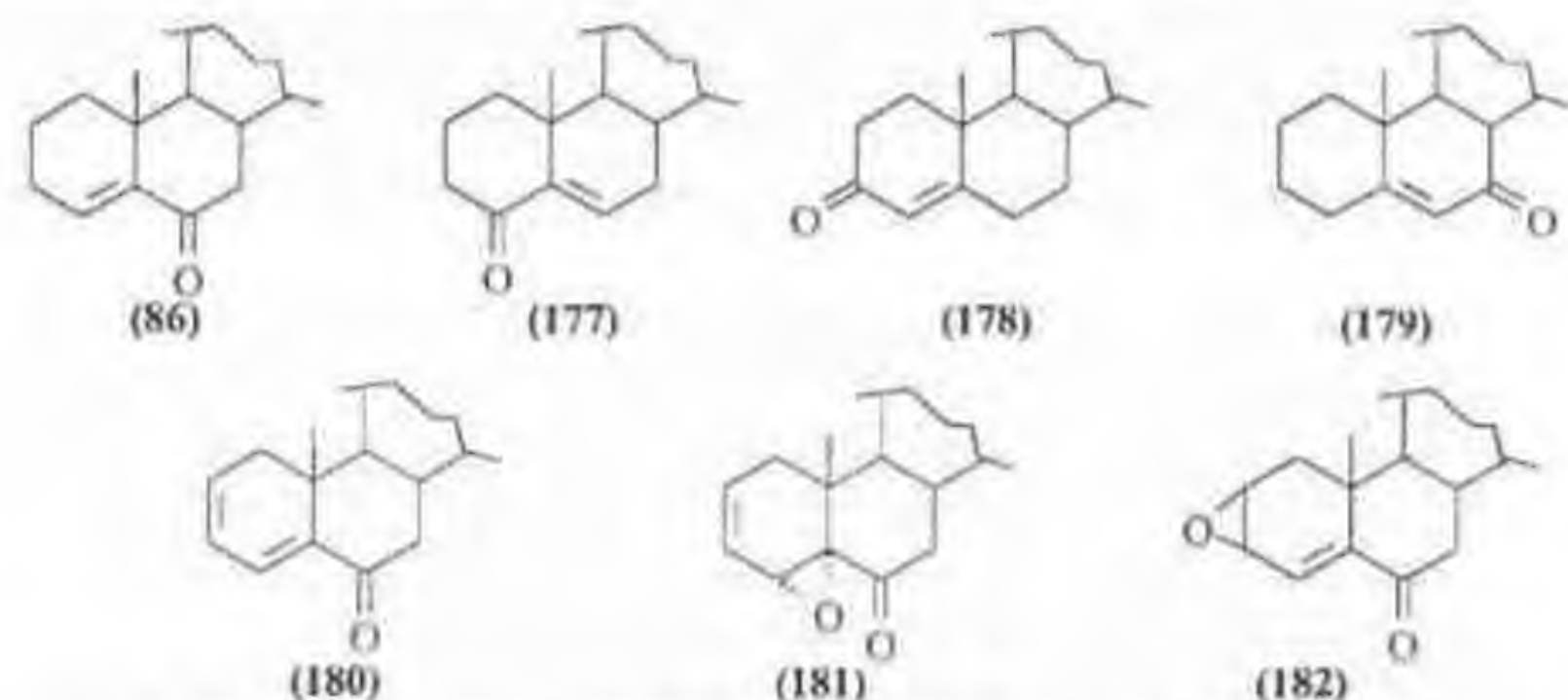
Сильное ориентирующее влияние на атаку RCO_3H может оказывать α -карбоксильная группа. Окисление транс-1,2-дигидрофталевой кислоты (176), как и ее диметилового эфира, приводило исключительно к моно- и диэпоксидам с цис-расположением соседних эпоксидных и карбоксильных групп даже в слабоосновном растворителе – этилацетате²⁹⁷.



Однако, если при эпексидировании соответствующего диметилового эфира направляющее влияние сложноэфирной группы однозначно реализуется по механизму типа (155), то в случае (176) остаётся неясным в какой мере с таким механизмом может конкурировать влияние группы COOH за счёт водородной связи кислотного протона по аналогии с гомоаллильной гидроксильной группой.

Син-стереоселективность эпексидирования транс-5-третбутил-2-циклогексен-карбоновой кислоты в инертных растворителях не столь высока — 54–79%, а ее метиловый эфир образует независимо от среды преимущественно транс-изомер²⁹³. Вероятно третбутильный радикал снижает конформационную подвижность цикла и затрудняет образование оптимальной конформации для участия группы COOH на стадии передачи активного атома кислорода.

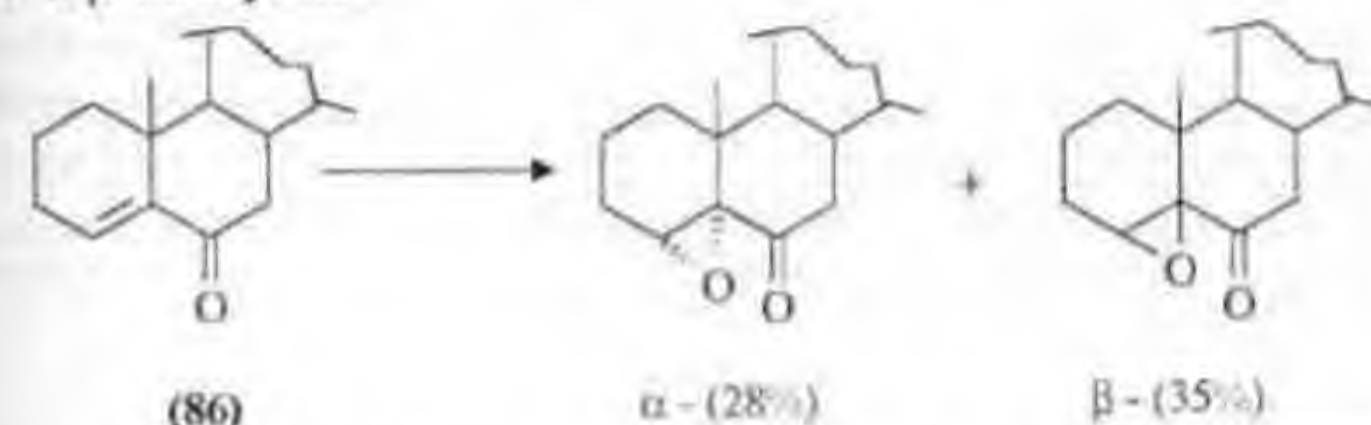
Авторы²³⁸ отмечают влияние карбонильной группы ряда α,β -ненасыщенных кетонов (86), (177)–(179) и диенона (180) стероидного типа на скорость и региоселективность их эпексидирования МХПБК за счёт образования водородной связи.



Сам факт такого эпексидирования представляется весьма неожиданным, так как олефиновая связь, сопряженная с кето-группой, обычно к действию пероксикислот очень пассивна. Более того, при окислении диенона (180) в неполярном растворителе (бензоле) эпексидируется не удаленная (более нуклеофильная), а α,β -олефиновая связь. В полярном растворе

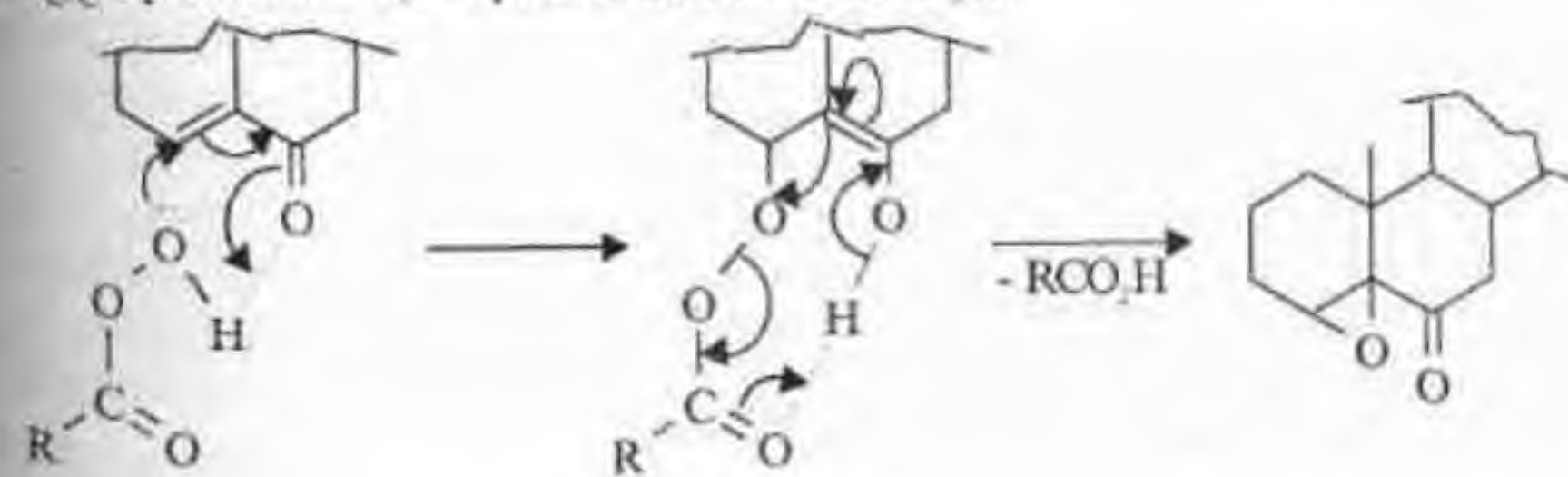
теле (ацетонитриле) интенсивность Н-комплексобразования карбонильной группы (180) уменьшается, и выходы изомерных моноэпексидов (181), (182) становятся соизмеримыми. *S-cis*-Кетоны (86), (177) реагируют с окислителем с большей скоростью и со значительно большим выходом оксиданов (соответственно 63 и 51%), чем *S-trans*-изомеры (178), (179) (выход соответствующих оксиданов составил 8 и 27%).

В этой связи целесообразно рассмотреть возможные механизмы эпексидирования. Стереoeлектронный анализ показывает, что в рассматриваемой реакции отсутствуют стереохимические предпосылки для реализации механизма (155) — молекула RCO_2H , ассоциированная за счёт Н-связи с карбонильной группой, не способна атаковать π -электроны алкенильного фрагмента. Поэтому в случае реализации классического механизма эпексидирования карбонильная группа циклоенона может участвовать лишь в стадии сближения реагентов, повышая тем самым вероятность эффективного столкновения реагентов. Вместе с тем обращает на себя внимание тот факт, что в случае эпексидирования кетона (86) в соизмеримых количествах образуются α - и β -оксиданы:



Хотя, по аналогии с эпексидированием метиленилциклоалкана (121) и других алкилзамещенных цикленов^{9,253}, следовало бы ожидать, что метиловый радикал будет экранировать β -сторону и способствовать образованию α -изомера.

Геометрия молекул циклоенонов (86), (177), (180) и приведенные выше экспериментальные данные позволяют рассматривать в качестве вероятного механизм, связанный с нуклеофильной атакой на разрыхляющую $\pi^*_{\text{C-C}}$ -орбиталь и 1,4-присоединением RCO_2H .

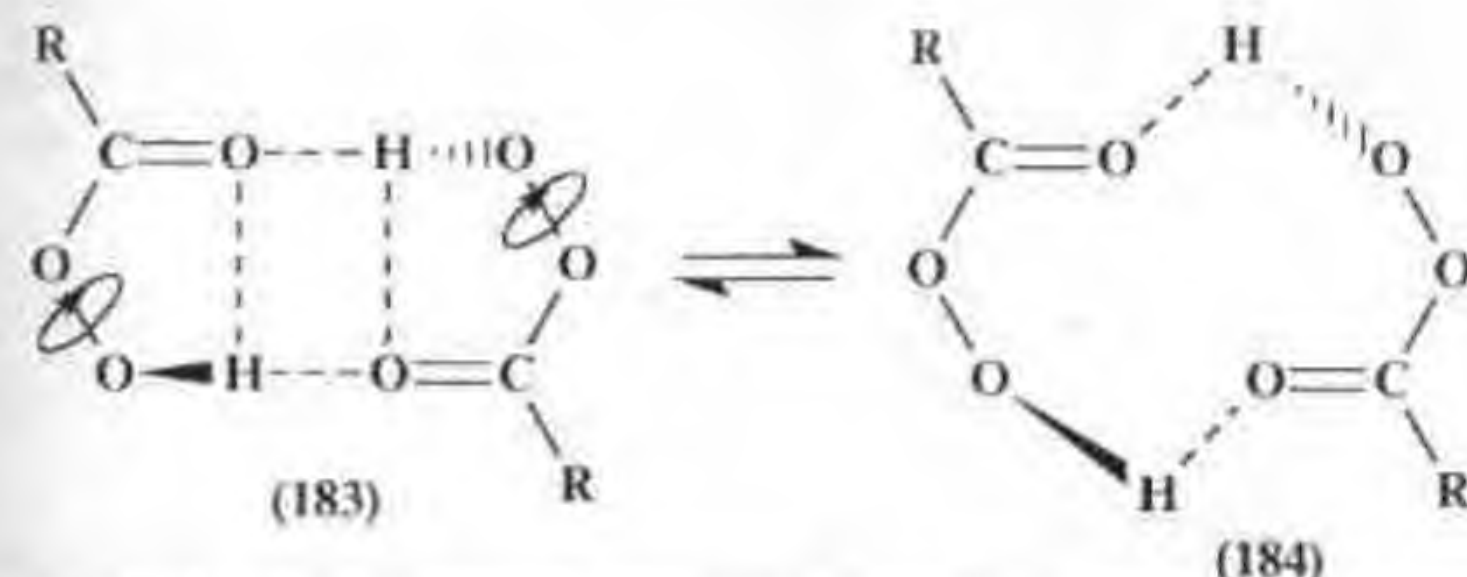


Строение *S-trans*-изомеров (178), (179) исключает возможность синхронного нуклеофильного присоединения RCO_2H по указанной схеме. Кроме того, образование в случае кетона (179) исключительно α -оксирана (27%) свидетельствует в пользу реализации обычного механизма эпексидирования, предполагающего электрофильную атаку пероксикислоты на менее экранированную сторону кратной связи.

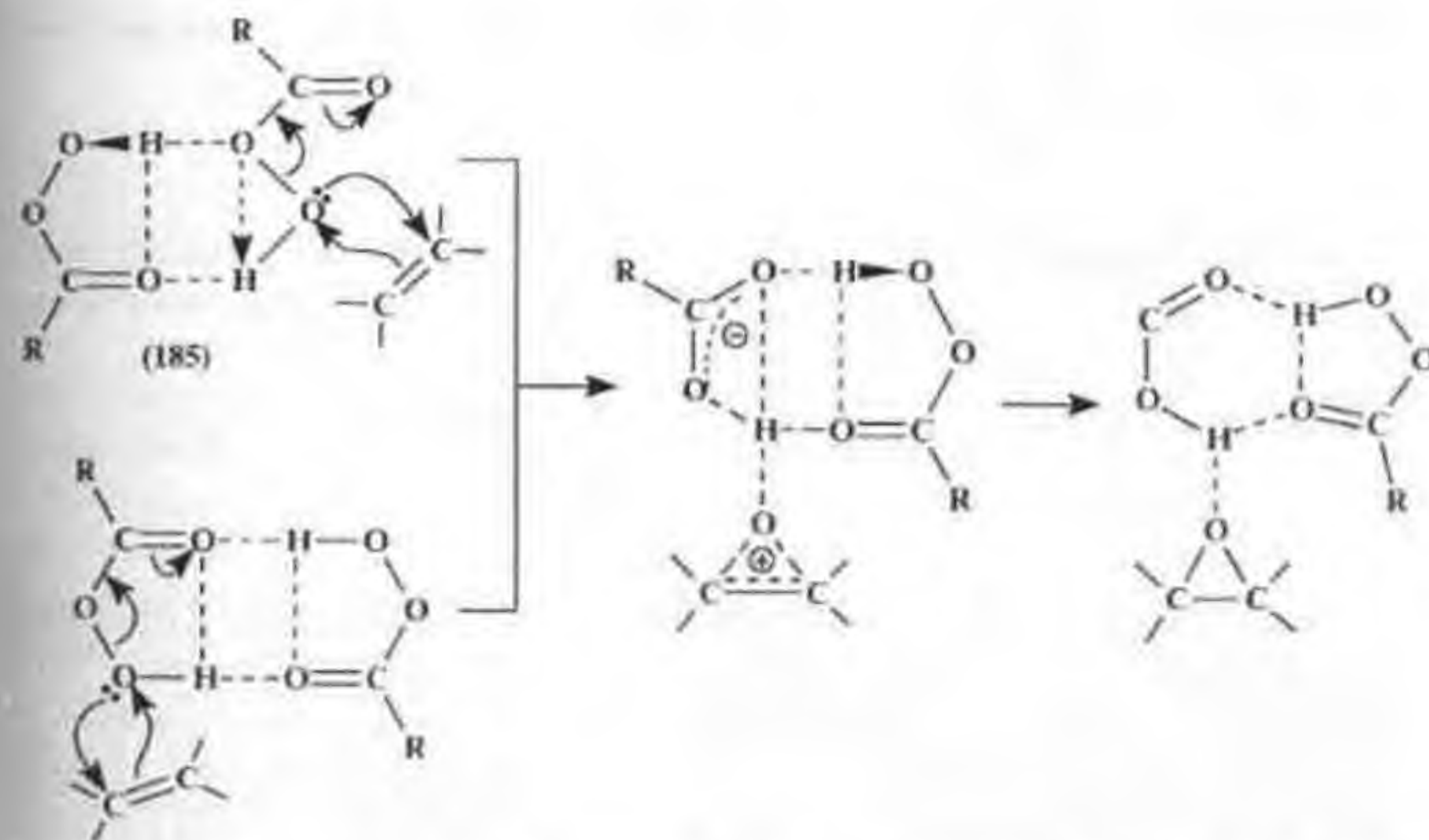
Ранее отмечалось (см. п. 6.3.1.) необычное влияние природы растворителя на стереохимию реакции эпексидирования лактона 2-гидрокси-4-пентенилуксусной кислоты²³⁷. Очевидно, что карбонильный атом кислорода лактона очень удален от олефиновой связи, и его ассоциация с молекулой пероксикислоты не может оказывать существенного влияния на направление эпексидирования. По-видимому, решающее влияние на стереохимический результат оказывает сольватация сложноэфирной группы, определяющая характер экранирования олефиновой связи и конформационную устойчивость диастереомерных переходных состояний. Столь значительные различия в результатах реакции в инертных растворителях, например, в гексане и бензоле, позволяют предположить существенное влияние на стереохимию процесса структурных особенностей клетки растворителя. Подобная зависимость энантиоселективности от природы растворителя обнаруживается при эпексидировании ряда производных циклогексена диметилдиоксираном¹⁴.

6.4. Связь механизма эпексидирования со структурой ассоциатов пероксикислоты. Межмолекулярный перенос протона на стадии передачи активного кислорода

Приведенные выше многочисленные данные о зависимости скорости, направления и стереохимии реакции олефинов с пероксикислотами от условий сольватации и ассоциации реагентов позволяют заключить, что участие в реакции молекулы RCO_2H с внутримолекулярной водородной связью — это гипотетическая схема, удобная для теоретических расчетов. Даже в случае высокоочищенной пероксилауриновой кислоты образование её димеров приводит к заметному повышению константы скорости реакции. Анализ ПС с позиций принципа наименьших перемещений показывает, что независимо от возможного строения димеров — (183)-(185)

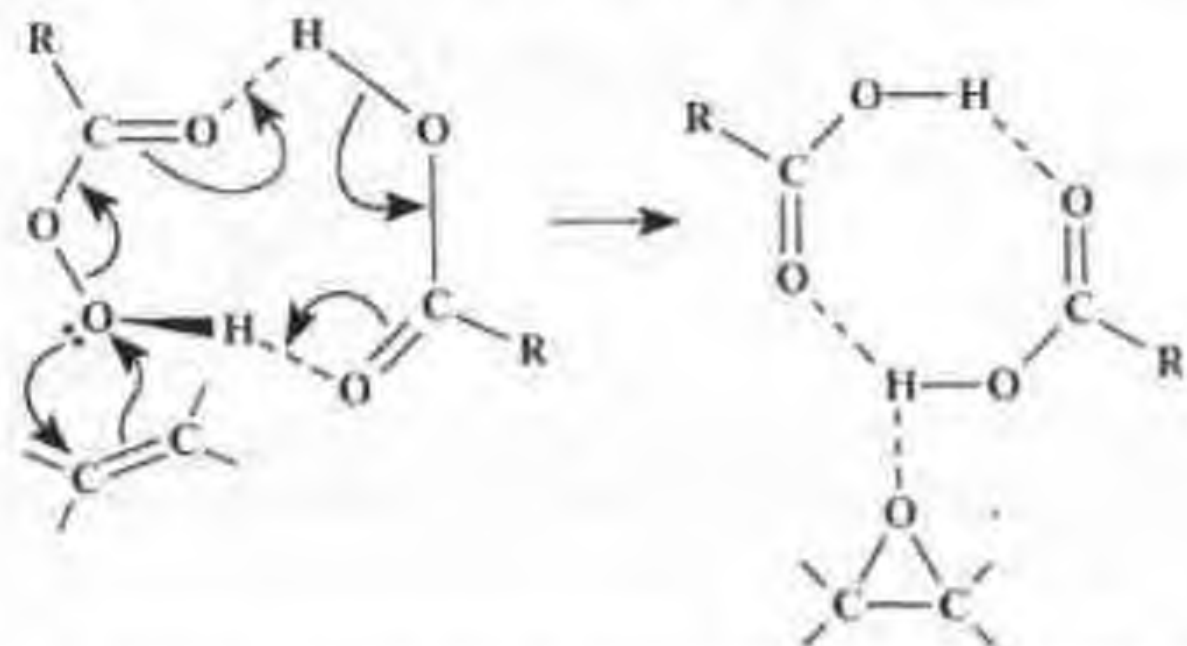


к оптимальной ассоциативной структуре конечных продуктов приводит перенос протона на стадии передачи активного кислорода не к карбонильному кислороду, а к $\text{O}^{(2)}$.

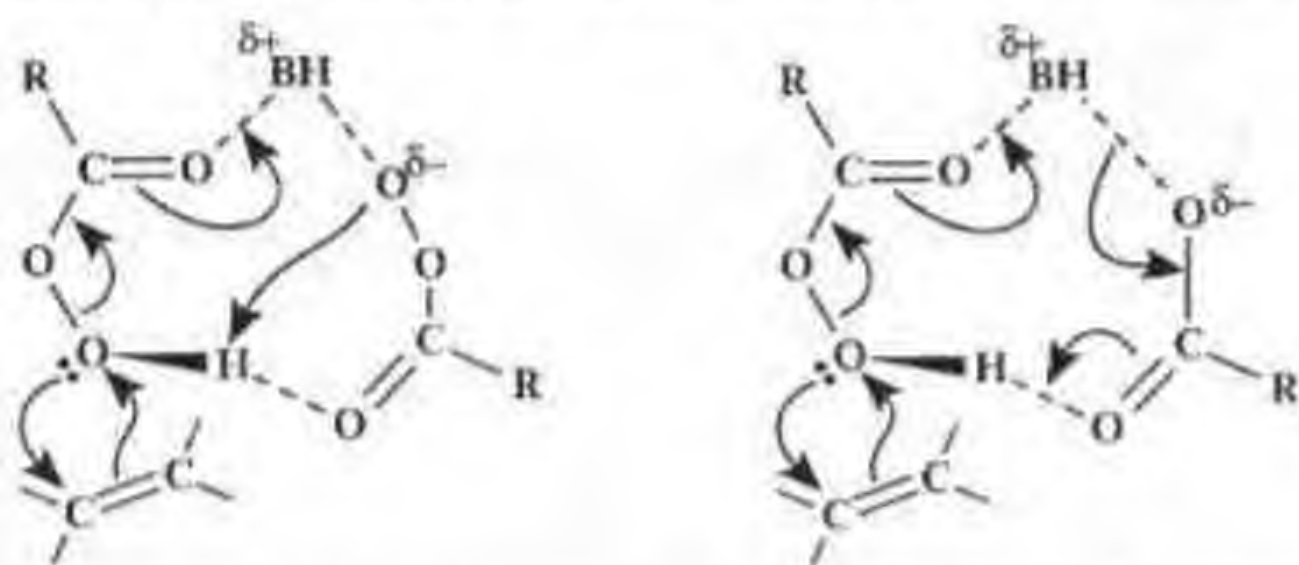


В условиях большого разбавления пероксилауриновой кислоты, когда доминирующей становится мономерная форма RCO_2H , наблюдается автоускорение процесса эпексидирования, что указывает на включение образующейся кислоты в Н-комплексобразование с RCO_2H . Методами ИК- и ПМР-спектроскопии показано, что ассоциация пероксикислот с кислотами значительно эффективнее их самоассоциации, а каталитическое воздействие кислот на исследуемую реакцию легко подтверждается искусственно создаваемыми условиями.

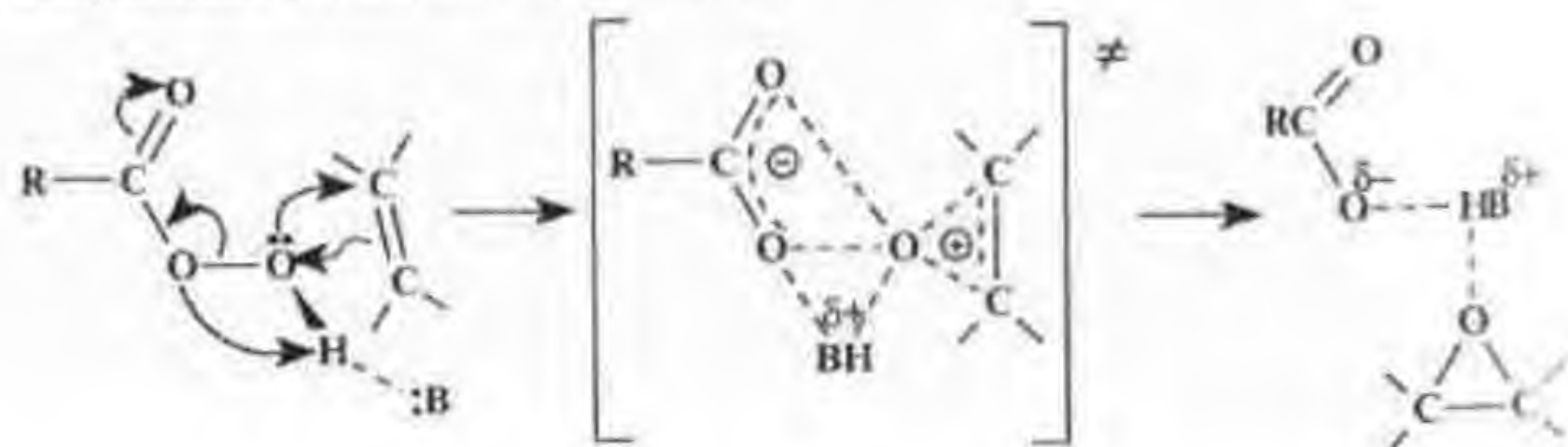
Анализ взаимодействия вероятного ассоциата " $\text{RCO}_3\text{H} \cdot \text{RCO}_3\text{H}^-$ " с олефином приводит к выводу, что к оптимальной структуре образующегося димера кислоты приводит лишь межмолекулярный перенос протона.



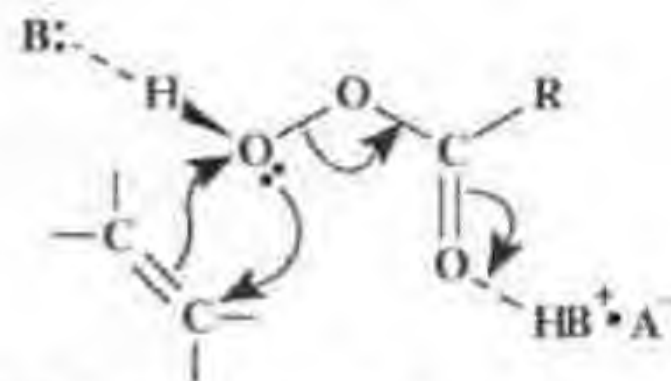
Закономерность таких электронных перемещений очевидна и при включении в ассоциаты $\text{RCO}_3\text{H} \cdot \text{RCO}_3\text{H}$, $\text{RCO}_3\text{H} \cdot \text{RCO}_2\text{H}$ основания (B^+)



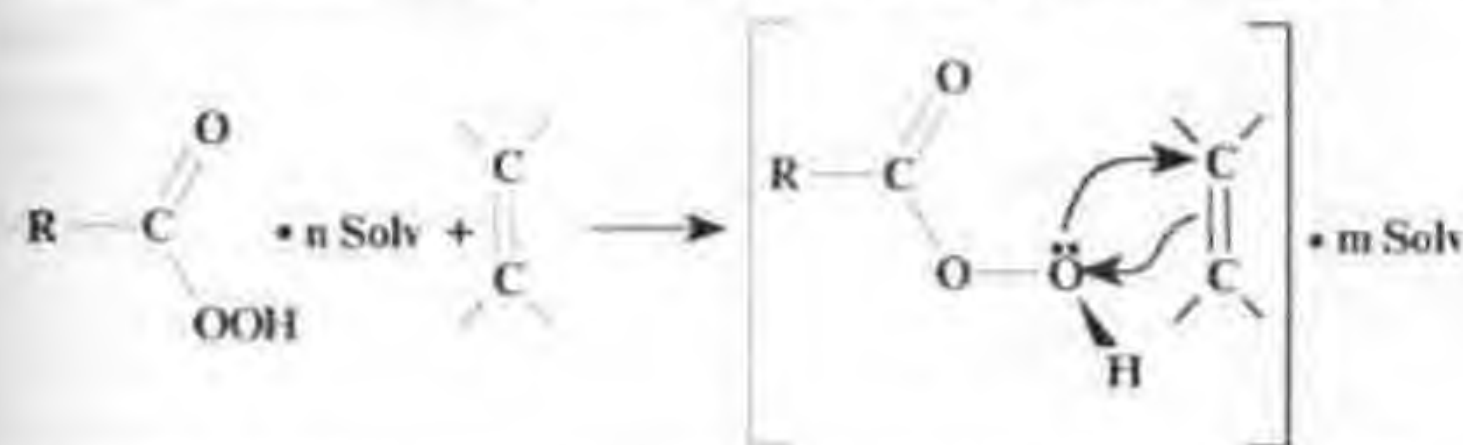
При наращивании концентрации основания или разбавлении основным растворителем хелатные комплексы пероксикислот разрушаются (см. п. 6.1.). Связанная с основанием молекула пероксикислоты существует подобно перэфирам и ацилпероксидам в виде *S-trans*-конформеров и перенос протона на стадии эпексидирования осуществляется в клетке растворителя с участием сопряженной основанию кислоты:



В присутствии значительных количеств кислот и оснований наиболее вероятно эстафетная передача протона:



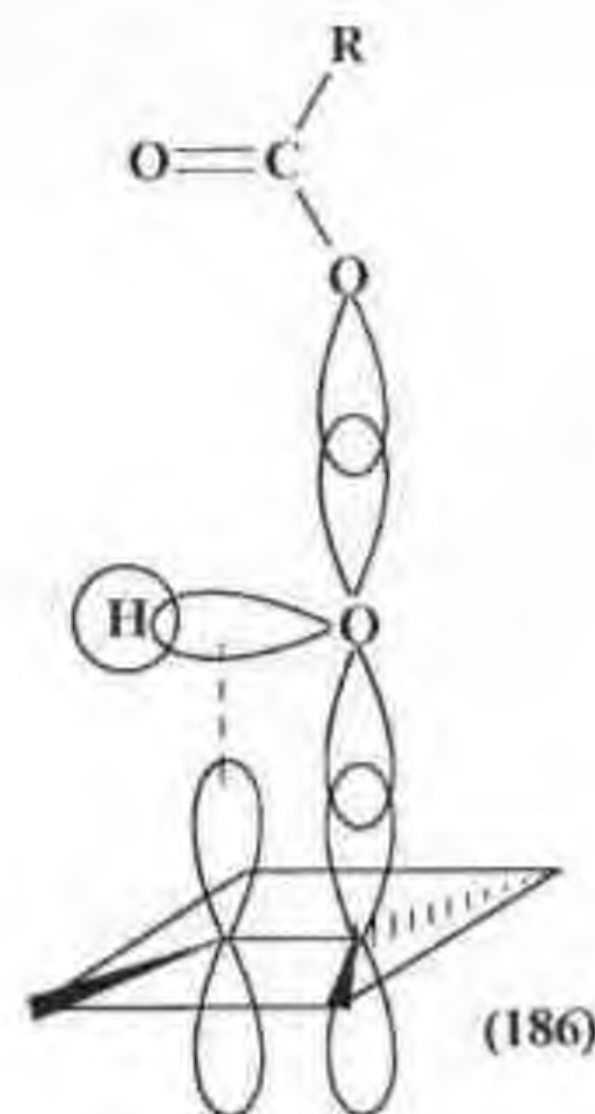
Первоначальный акт взаимодействия реагентов связан с перестройкой сольватной оболочки пероксикислоты и образованием ЭДАК:



концентрация которого соизмерима с концентрацией реагентов. Именно эта стадия ответственна за ряд кинетических эффектов (см. п. 6.2.).

Существуют противоречивые данные о структуре переходного состояния "олефин-пероксикислота"^{16, 17, 138, 210, 228, 290}, что обусловлено прежде всего упрощенным подходом к описанию процесса циклообразования.

В соответствии с результатами корреляционного анализа^{5, 6, 17} в реакции Прилежаева пероксикислота выступает в качестве электрофила, а олефин – в качестве нуклеофила. Олефин атакует пероксидный кислород вдоль оси связи O-O, осуществляя таким образом нуклеофильное замещение аниона кислоты у атома кислорода^{29, 290}. По мере переноса заряда π -облака олефина на кислород и разрыхления связи O-O, усиливается дативное взаимодействие несвязывающей орбитали активного атома кислорода с π^* -орбиталью олефина. Условия максимального перекрывания орбиталей в дативном взаимодействии обеспечивает ориентация плоскостей звена CO_3 пероксикислоты и π -связи олефина под углом, близким к 70° , предопределенным тетраэдрической конфигурацией связывающих и несвязывающих орбиталей пероксидного кислорода. В противовес этим представлениям высказано соображение¹²³ о предпочтительности их параллельной ориентации (186) в случае пероксикислот со стерически экранированными пероксикарбоксильными группами.

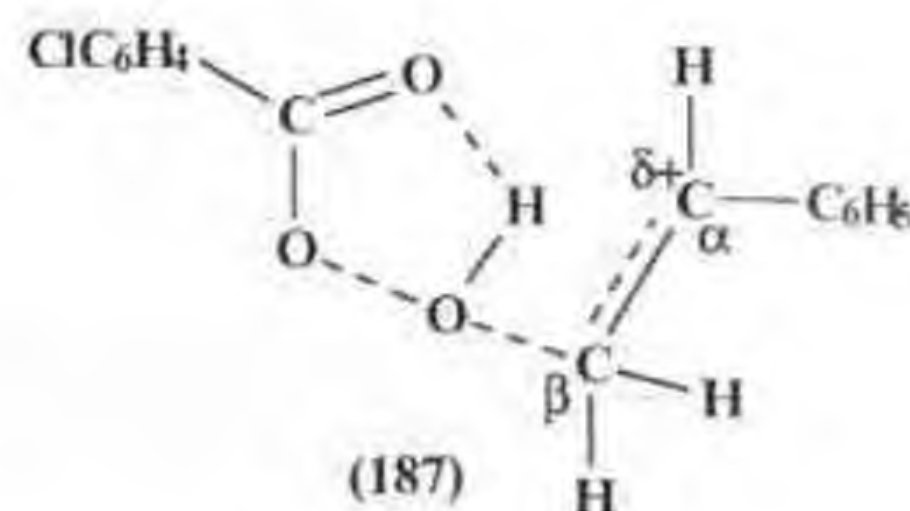


Структура (186) представляется маловероятной с точки зрения характера и пространственной направленности молекулярных орбиталей, участвующих в циклообразовании. В частности, разрыв связи O-H в стадии определяющей скорость процесса, не согласуется с данными³¹³ об отсутствии существенного первичного кинетического изотопного эффекта при замене в RCO_3H кислотного протона на дейтерий — $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}=1,17$. Этот факт показывает, что разрыв связи O-O несколько опережает перенос протона и ведёт к образованию структуры, подобной протонированному оксирану. Причём, с повышением кислотности среды, возрастает вклад такой структуры, определяющей способность ПС диспропорционировать в продукты изомеризации или раскрытия эпоксидного цикла.

Спиро-структура ПС "олефин-пероксикислота" подтверждается квантовохимическими расчётами и представленным в п. 6.3. конформационным анализом.

Аналогично трактуется характер перекрывания молекулярных орбиталей при эпексидировании алкена ROOH в условиях металлокомплексного катализа^{6,72}.

В расчётной работе¹³⁵ образование ПС представляется как результат нуклеофильной атаки RCO_3H на углерод олефиновой связи. Позже подобный вывод был сделан на основании кинетических данных об эпексидировании дейтерированных производных стирола⁷⁰³. Показано, что замена H

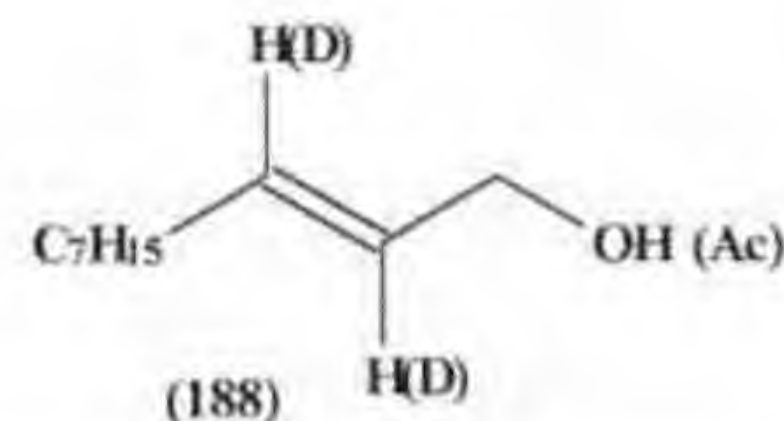


на D в α -положении практически не влияет на скорость реакции ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}}=0,99$), в то время как дейтерирование β -углеродного атома приводит к заметному изотопному эффекту ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}}=0,82$).

Поскольку вторичный изотопный эффект обусловлен в данном случае изменением гибридизации атома углерода кратной связи ($sp^2 \rightarrow sp^3$), авторы предполагают, что в переходном состоянии проявляется образование лишь связи $\text{C}_\beta\text{-O}$ (187).

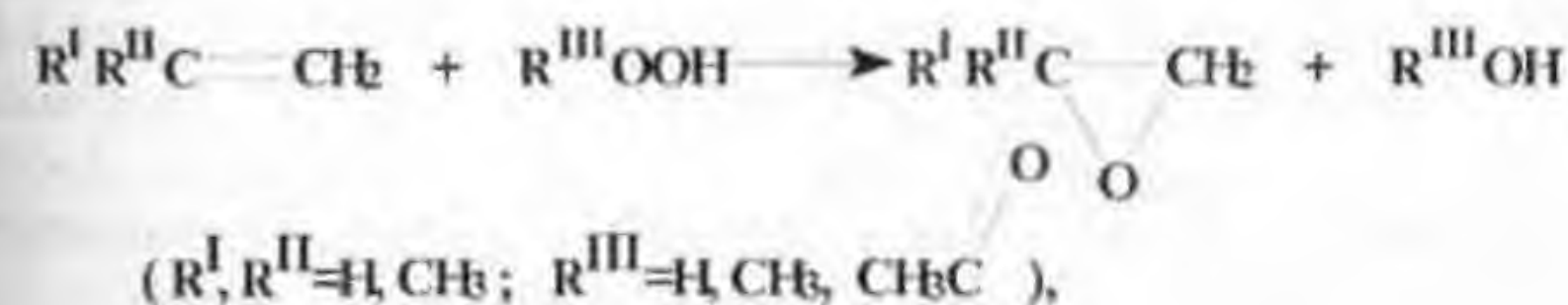
В соответствии с предложенным механизмом пероксикислота функционирует как нуклеофил, а олефин — электрофил. Это не согласуется с достаточно хорошо обоснованными фактами об их обратном качестве. Не исключена однако, некоторая асимметричность ПС при эпексидировании концевой двойной связи, которой, несомненно, способствуют заместители, стабилизирующие электронодефицитные центры (δ^+).

При замене олефиновых протонов на дейтерий в (E)-2-децен-1-оле (188) и соответствующем ацетате



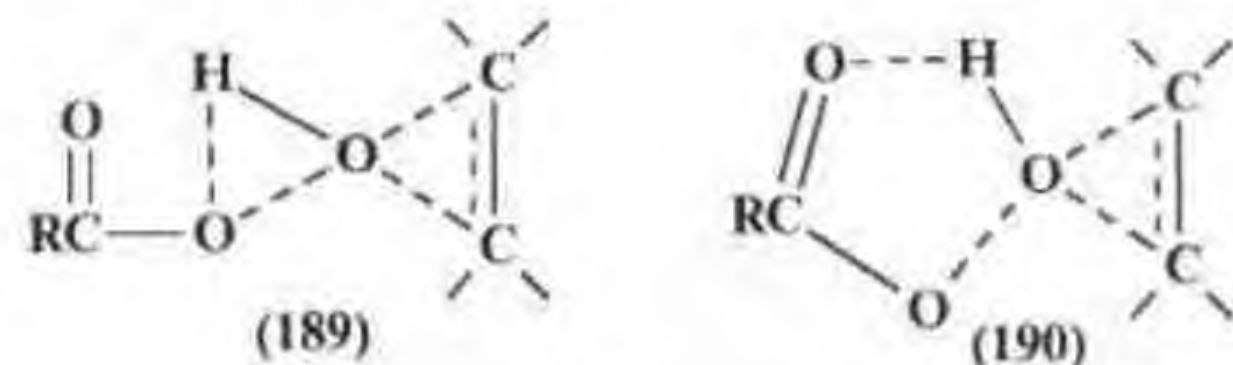
в условиях их эпексидирования МХПК изотопный эффект оказался весьма незначительным: для алилового спирта — 0,928 (C2) и 0,927 (C3), а для ацетата — 0,950 (C2) и 0,967 (C3), что не позволяет сделать вывод о существенной асинхронности образования связей C-O оксиранового цикла⁴.

Наиболее адекватными экспериментальным данным являются результаты квантовохимического расчёта некатализируемого эпексидирования олефинов гидропероксидами



полученные методом ССП МО ЛКАО в валентном приближении MINDO/3 с вариацией всех независимых переменных²⁹⁰.

Сделан вывод, что реакция протекает по согласованному механизму с несимметричным, высокополярным ПС. Сближение оптимальным образом сориентированных реагентов на расстояние 1,7-1,8 Å между фрагментом $>C=C<$ и пероксидным кислородом приводит реакцию в локальный минимум (глубина потенциальной ямы составляет 3,3-13,4 кДж/моль), указывая на образование лабильного интермедиата – ЭДАК. Для ПС характерна большая величина дипольного момента и значительный перенос заряда с олефина на гидропероксид (от 0,185 до 0,365e). Переходное состояние со строением типа спиро[2,2]пентана (189) является доминирующим в сравнении с ПС типа спиро[2,4]гептана (190)



Для интерпретации строения ПС "олефин-пероксикислота" целесообразно использовать представление о сочетании в структуре протонированного эпоксидного цикла элементов π - и σ -комплексобразования^{6,7,304}. При эпоксидировании ряда олефинов сильной пероксикислотой, например, монопероксималеиновой^{3,168}, $\rho^* = -0,56$. В соответствии с принципом Белла-Эванса-Поляни в данном случае ПС по природе ближе к исходным продуктам – в структуре ПС доминирует π -составляющая. Эпоксидирование слабой пероксикислотой (пероксуксусной) характеризуется значением $\rho^* = -1,31$ – структура ПС приближается к конечным продуктам, и вклад σ -комплексобразования повышается.

Сочетание донорно-акцепторного и дативного взаимодействия объясняет тот факт, что замещенные пропены $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{X}$ ($\text{X}=\text{галоген, OR}$) вопреки представлениям об адитивности влияния заместителей эпоксируются труднее, чем родственные 1,4-дизамещенные бутены (таблица 6.2)²²⁰.

По-видимому, синхронность двух типов орбитального перекрывания при образовании оксиранового цикла предъявляет определенные требования к симметрии активированного комплекса, в связи с чем несимметрично замещенные олефины оказываются в менее выгодном положении.

Таблица 6.2

Сравнительная характеристика реакции эпоксидирования некоторых моно- и симметрично дизамещенных олефинов пероксикислотами⁷.

Пероксикислота	Растворитель (добавка основания, моль/л)	Олефин	T, °C	$k \cdot 10^4$ с моль ⁻¹ сек ⁻¹
Моноперокси- малеиновая	CH_3COOH	3-бромпропен-1	40	1,26
		1,4-дибромбутен-2		1,48
		3-этоксипропен-1		3,47
		1,4-диэтоксидбутен-2		5,21
Моноперокси- фталевая	CH_3COOH (ДМФА, 3,25)	3-этоксипропен-1	50	1,41
		1,4-диэтоксидбутен-2		2,20
		3-этоксипропен-1		1,00
		1,4-диэтоксидбутен-2		2,36
Моноперокси- уксусная	CH_3COOH (ДМФА, 2,0)	3-бромпропен-1		0,32
		1,4-дибромбутен-2		0,62
		Метилметакрилат		0,06
		Метилметакрилат		0,17

В случае щелочного эпоксидирования полярных олефиновых связей³⁰⁵ знак ρ^* изменяется и решающим в стадии циклообразования становится дативное взаимодействие.

Промежуточное положение между предельными случаями эпоксидирования алкенов сильными пероксикислотами и щелочным раствором H_2O_2 занимает, по-видимому, эпоксидирование полярной олефиновой связи метилметакрилата сравнительно слабой кислотой – пероксуксусной²²¹. Как следует из таблицы 6.2., добавка основания – ДМФА к уксуснокислому раствору указанных реагентов весьма неожиданно привела к значительному ускорению реакции, что можно связать с повышением нуклеофильности эпоксирующего агента.

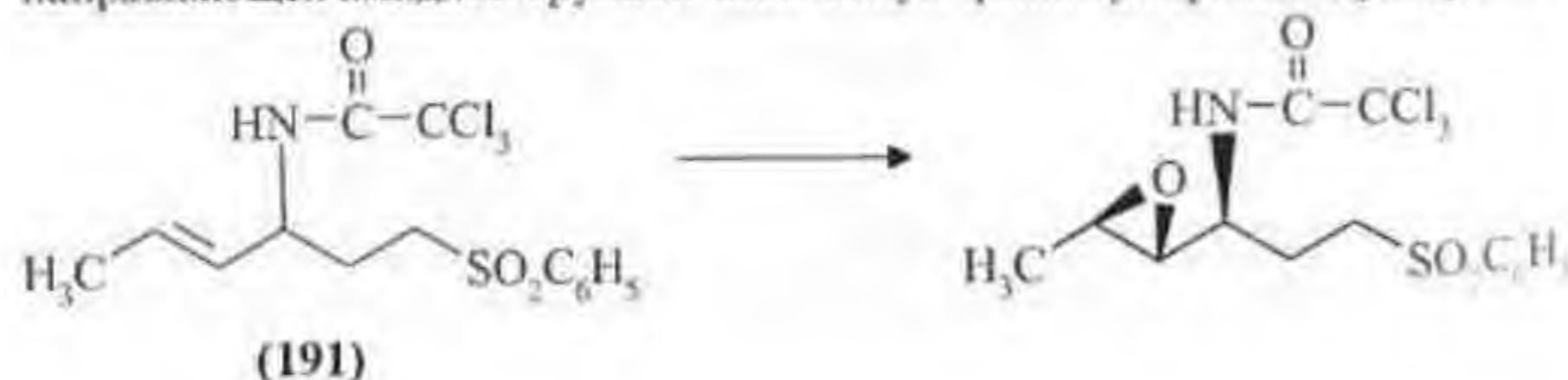
7. КОМПЛЕМЕНТАРНОСТЬ РЕАГЕНТОВ КАК ФАКТОР СТЕРЕОНАПРАВЛЕННОГО ЭПОКСИДИРОВАНИЯ

Как показано выше, наличие в алкене функциональной группы, способной ассоциироваться с эпексидирующим агентом (ROOH , RCO_2H), не всегда является достаточным условием для эффективного направляющего влияния. Необходима благоприятствующая реакции пространственная совместимость молекул реагентов, которая обеспечивается, с одной стороны, геометрией молекул и окружения реакционных центров, а с другой – копланарностью перекрывающихся в ходе реакции вакантных и заполненных орбиталей (стереоэлектронный фактор).

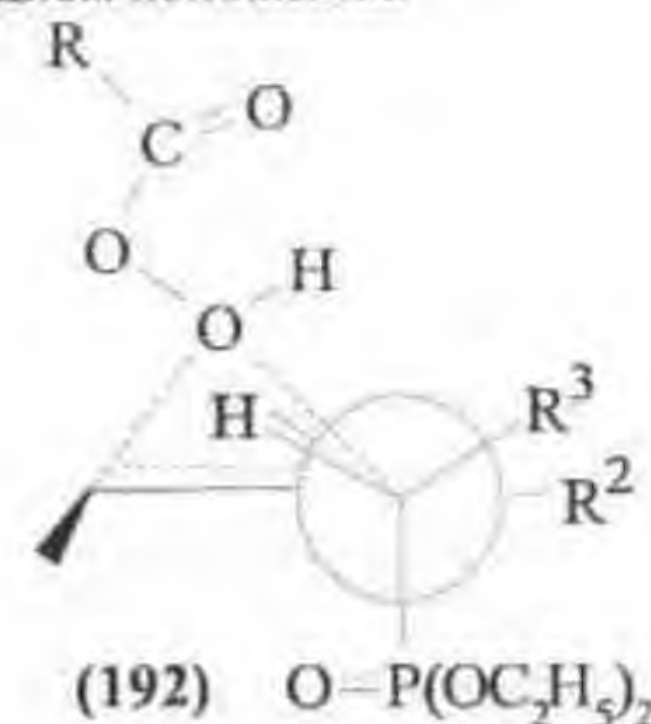
В циклоалкенах и особенно в полициклах выбору оптимального направления атаки окислителя в ряде случаев благоприятствует жестко фиксированная структура углеродного скелета^{253,254}.

В алкенах алифатического ряда с характерным для них невысоким энергетическим барьером вращения вокруг σ -связей стереонаправленное эпексидирование осуществляется в том случае, когда два диастереомерных переходных состояния реакции существенно отличаются по энергии. При этом будет реализоваться согласно принципу Кертена-Гаммета более выгодное ПС. Часто в такое ПС трансформируется наиболее устойчивая конформация, обусловленная трансондным расположением наиболее объемных заместителей.

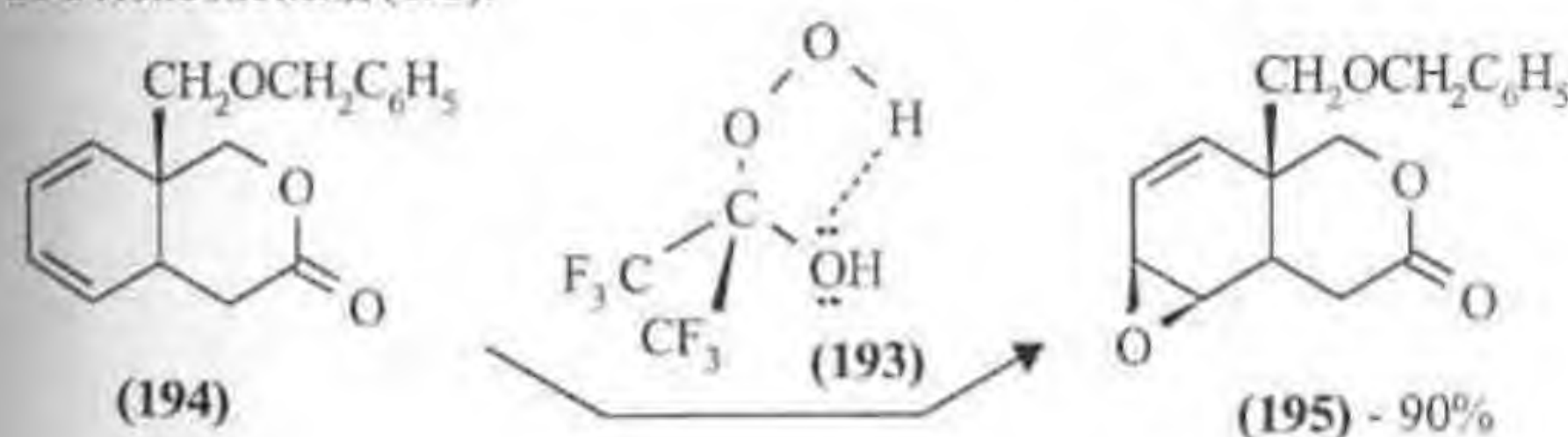
Совместное действие объемной группы, такой как $-\text{SiR}_3$ или $-\text{OSiR}_3$, и направляющей функции приводит практически к количественному выходу одного из диастереомеров^{281,306}. Единственный диастереомер образуется, например, при эпексидировании N-аллиламида (191)³⁰⁷, содержащего наряду с направляющей амидной группой массовую фенилсульфонильную группу



В отдельных случаях стереоселективность обеспечивается без участия H-комплексобразования пероксикислоты за счет обычного пространственного экранирования одной стороны π -связи в фиксированной конформации олефина объемными группами, например, $-\text{SiR}_3$ ²⁸¹. Таким образом можно объяснить эритроселективность эпексидирования алкенилфосфонатов³⁰⁸ в переходном состоянии (192) пероксикислота и объемная фосфонатная группа находятся в трансондном положении:



О факторах, определяющих взаимную пространственную ориентацию реагентов, можно судить, сравнивая стереохимические результаты эпексидирования олефинов пероксикислотами и 2-гидропероксигексафтор-2-пропанолом (193)¹¹⁸. Так, (193) окисляет бициклический диен (194) исключительно в моноэпексид (195):



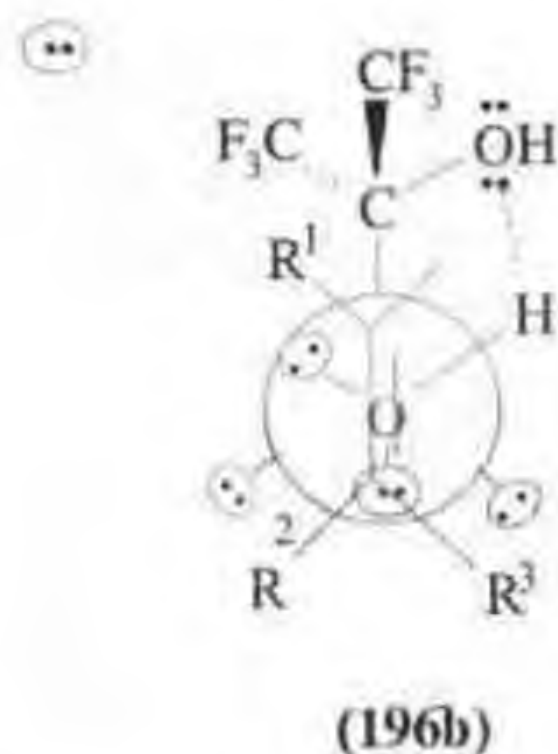
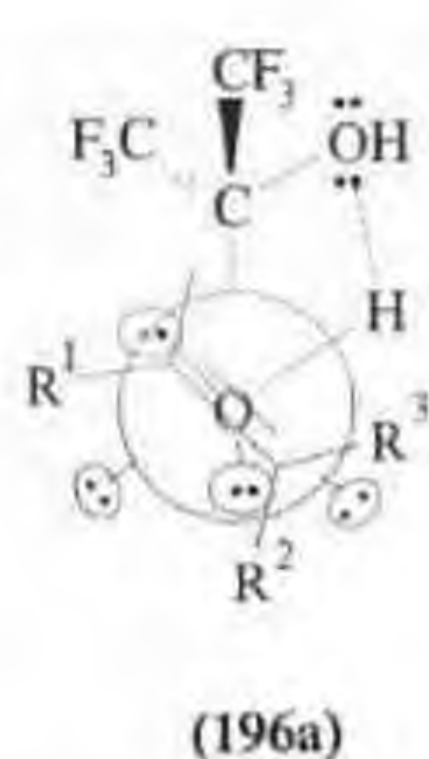
Другие окислители: пероксикислоты, ROOH/Kat и синглетный кислород в сочетании с триметилфосфитом – образуют в реакции с лактоном (194) все четыре изомера монооксирана.

Другим примером, демонстрирующим различия в эпексидирующем действии пероксикислоты и гидропероксида (193) являются результаты окисления 2-циклогексен-1-ола. Если в реакции с МХПБК последний образует

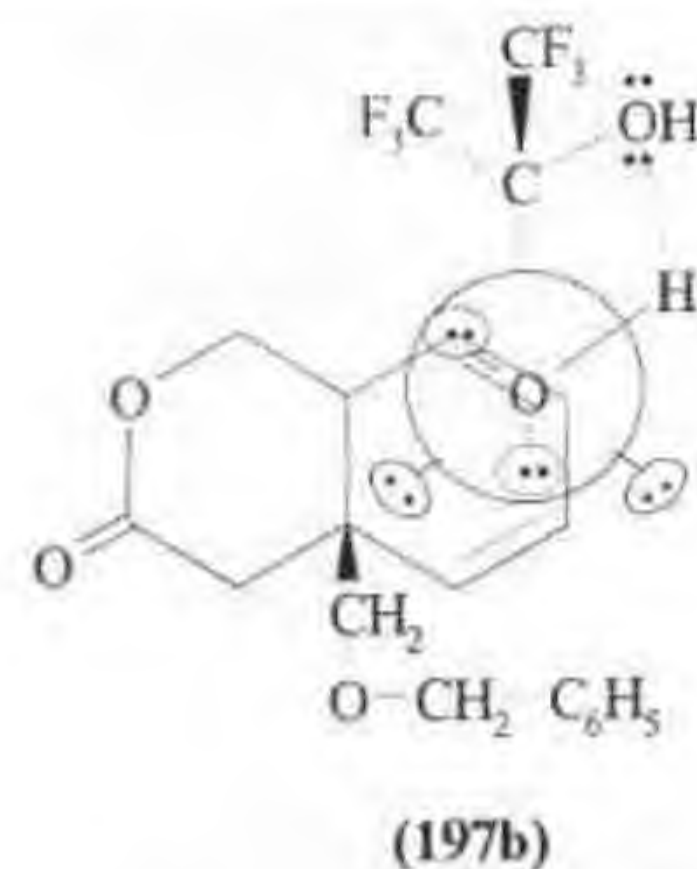
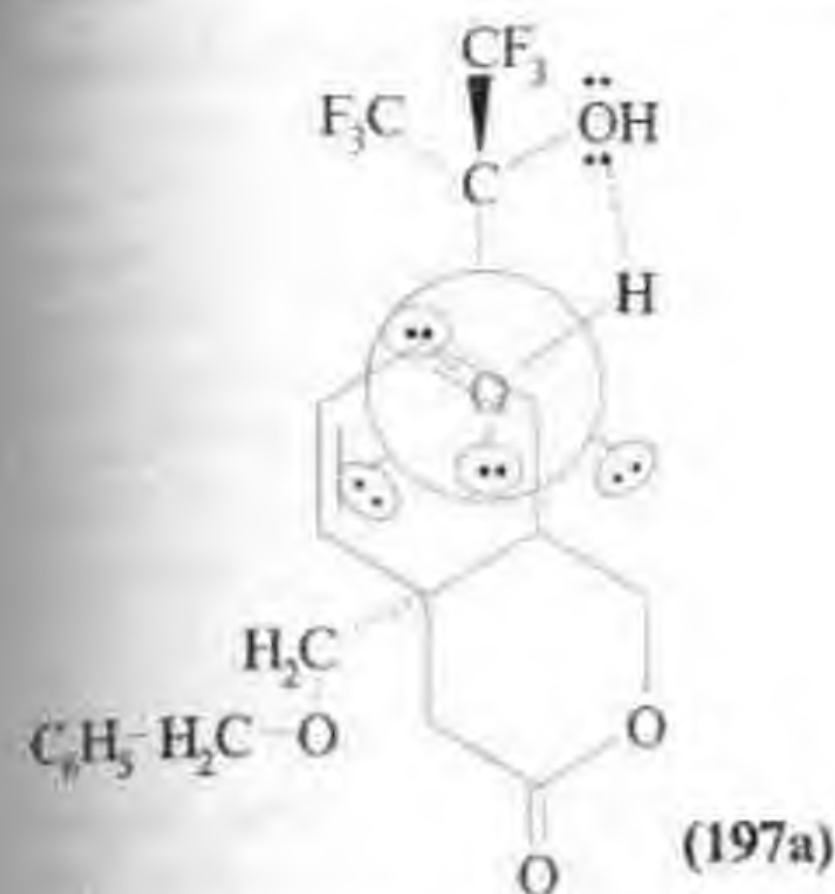
цис- и транс-эпоксидциклогексанола в соотношении 93:7, то указанный гидропероксид приводит исключительно к цис-эпоксиду. Более того, ацетат 2-циклогексенола при взаимодействии со (193) на 80% превращается в цис-эпоксид, в то время как в условиях применения МХПБК преимущественно образуется транс-изомер – соотношение цис-/транс-изомеров эпоксидциклогексанацетата составляет 2:3.

Специфику действия гидропероксида можно объяснить тем, что в отличие от RCO_3H он имеет тетраэдрическую структуру – гидропероксидная группа находится у вершины тетраэдра, содержащего в основании две объемные трифторметильные группы. Экранирование пероксидного центра сужает сектор атаки алкена и предъявляет повышенные стерические требования к ПС в связи с торсионным напряжением между заместителями гидропероксида и алкена.

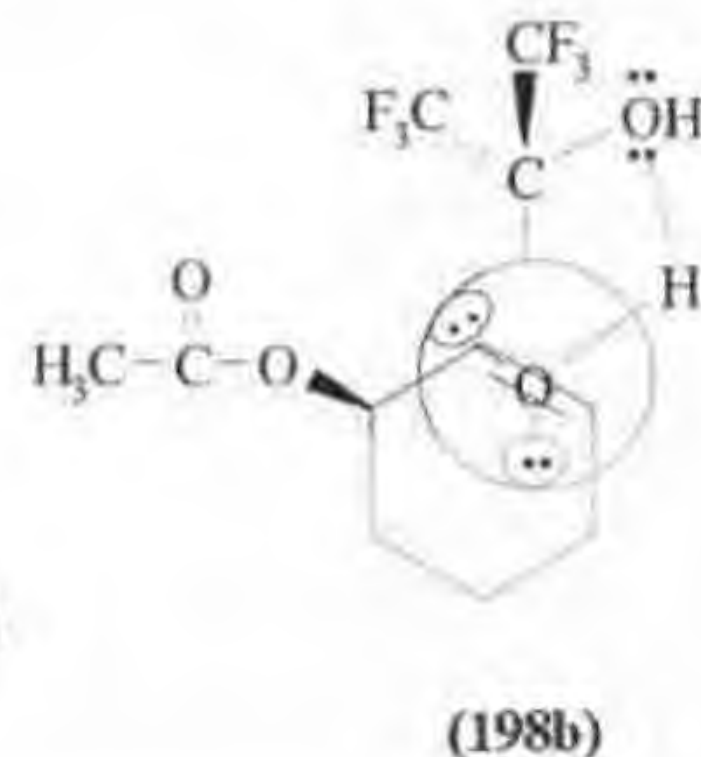
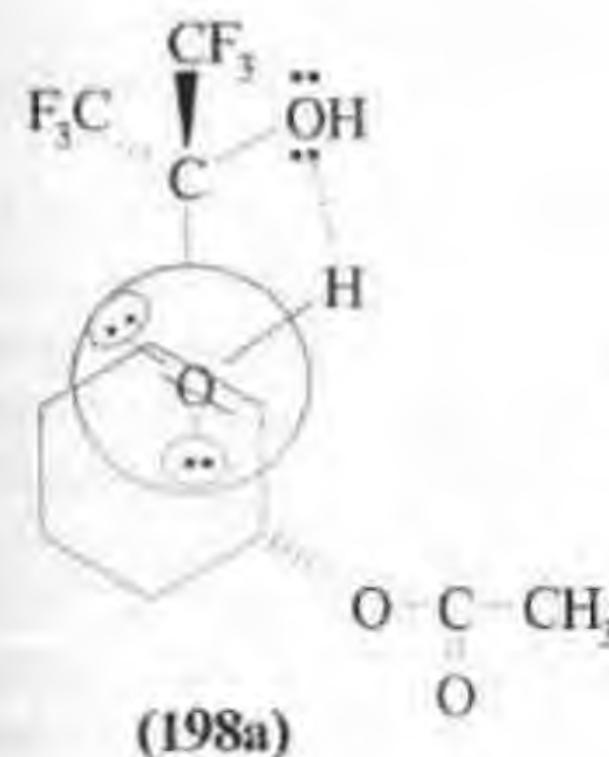
Из возможных структур ПС (196a,b), обусловленных наличием двух неподеленных пар электронов у активного атома кислорода, в стереохимическом плане более предпочтительна спиро-структура (196a), предполагающая участие в циклообразовании псевдоаксиальной пары электронов по отношению к пятичленному хелатному циклу гидропероксида:



В случае циклоалкена (194) в реакцию вступает более удаленная от заместителя олефиновая связь. При этом *син*-ориентация окислителя по отношению к заместителю $\text{CH}_2\text{OSn}_2\text{C}_6\text{H}_5$ обеспечивает образование наиболее выгодной – трансoidной конформации ПС (197a). *Анти*-Ориентация привела бы к гош-конформации (197b).

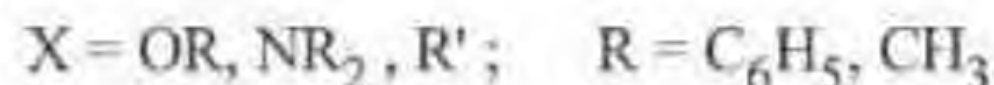
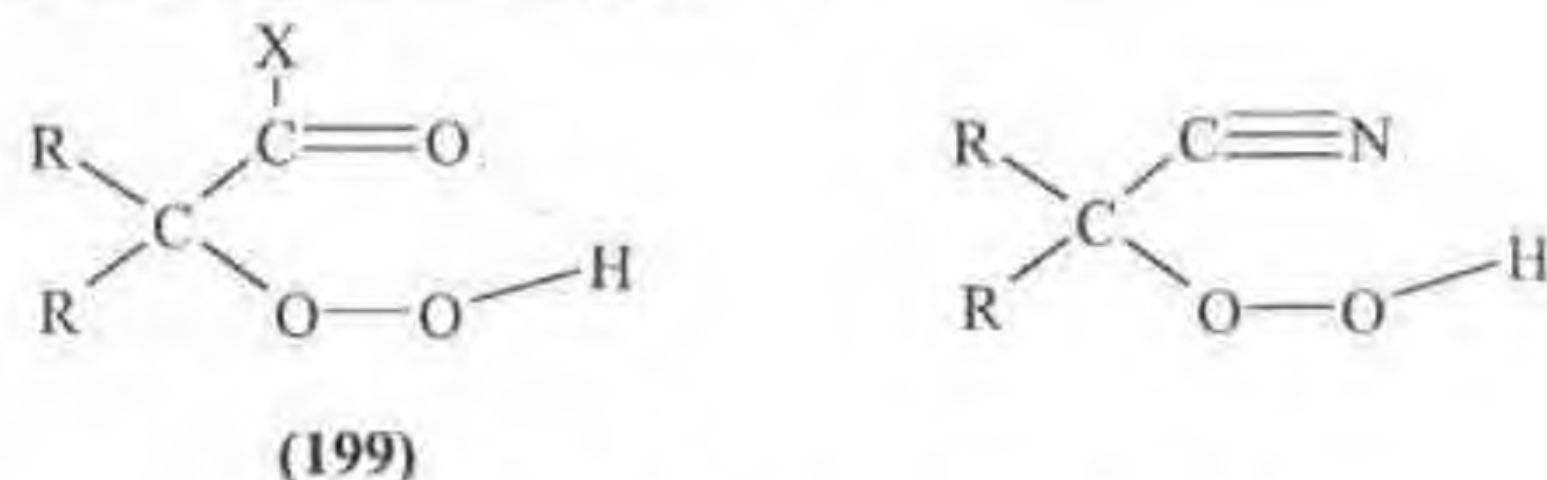


С таких позиций становится объяснимым образование *син*-эпоксида ацилированного 2-циклогексен-1-ола. Очевидно, что конформация (198a) устойчивее (198b).



Как видно, геометрическая совместимость молекул (комплементарность) реагентов, предопределенная конформационной устойчивостью переходного состояния, в случае гидропероксида (193) является решающим фактором в определении стехиометрического результата реакции. Согласованное действие фактора комплементарности и направляющей способности алифатической гидроксильной группы при эпексидировании 2-циклогексен-1-ола 2-гидропероксигексафтор-2-пропанолом делает последний в плане селективности более эффективным, чем пероксикислота.

Весьма своеобразна стереохимия процесса эпексидирования алкенов α -гидропероксидами общих формул^{6,129}:

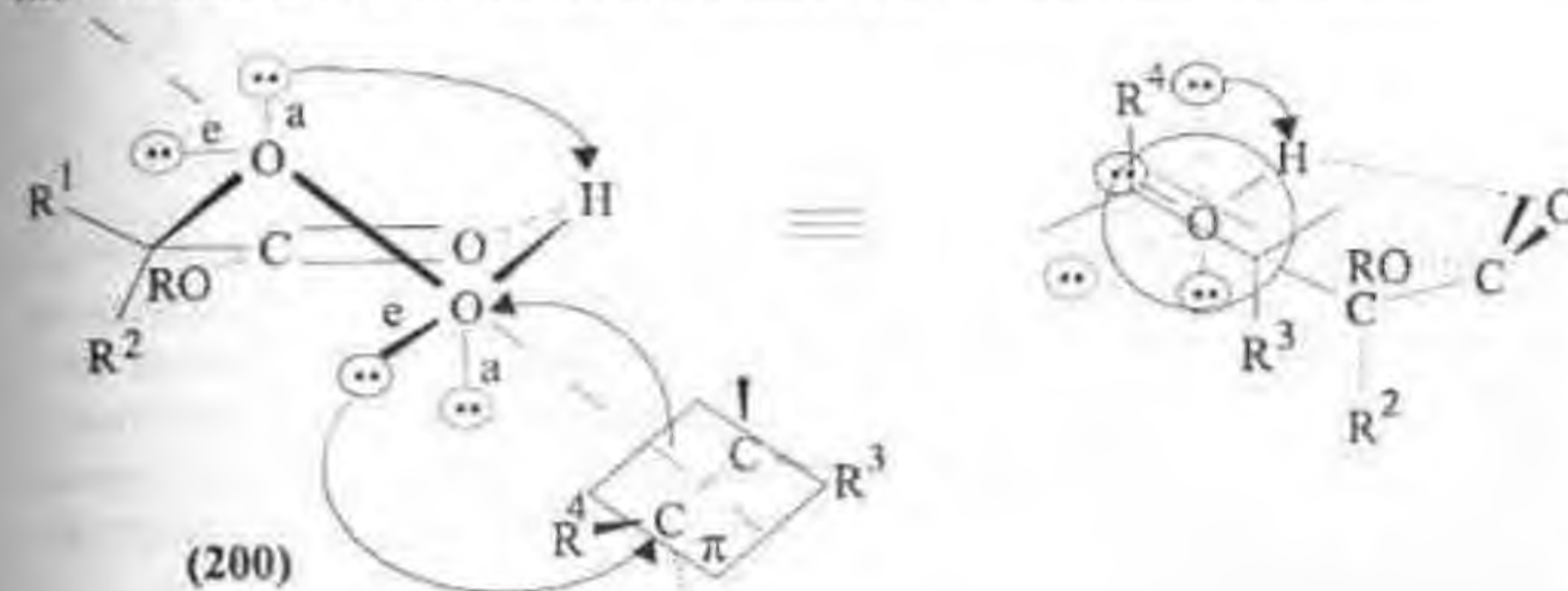


Гидроксильная группа 2-циклогексен-1-ола оказывает на их атаку *син*-направляющее влияние, однако в отличие от пероксикислот эфир (199), ($\text{X}=\text{OR}$) окисляет транс-стильбен легче, чем *цис*-стильбен, а транс- β -метилстирол – легче, чем циклогексен.

Объяснение транс-селективности следует искать в электронных и стерических особенностях стадии передачи алкену активного кислорода гидропероксидом (199) в сравнении с пероксикислотами. Для последних, как известно, характерны низкая энергия разрыва связи O-O и высокая подвижность протона группы OOH.

ПС "RCO₃H-алкен" растянута по координате реакции и в соответствии с принципом Бэлла-Эванса-Поляни по структуре ближе к конечным продуктам, чем к исходным реагентам. Это значит, что разрыхление пероксидной связи RCO₃H начинается на ранней стадии внедрения π -орбитали алкена в разрыхляющую $\sigma^*_{\text{O-O}}$ -орбиталь с опережением разрыва связи O-H. Перенос протона не лимитирует общую скорость процесса^{6,7}. Кроме того, плоскостная конфигурация карбонильного атома углерода RCO₃H исключает торсионное напряжение, имеющее место в ПС с участием гидропероксидов (193), (199). Все это обуславливает низкую чувствительность молекулы RCO₃H к структуре алкена – *цис*-алкен эпексидируется лишь незначительно легче транс-изомера^{7,228}, что объяснимо с позиций более высокой термодинамической стабильности последнего. Что касается α -гидропероксида (199), то как окислитель, он на несколько порядков слабее пероксикислоты⁷, а протон его группы OOH значительно менее подвижен, чем в RCO₃H. Поэтому ПС " α -гидропероксид-алкен" компактен, и внутримолекулярный перенос протона на уходящий алкокси-анион неизбежно включается в стадию, лимитирующую общую скорость процесса. Это, в свою очередь, предъявляет определенные пространственные требования к ориентации группы O-H

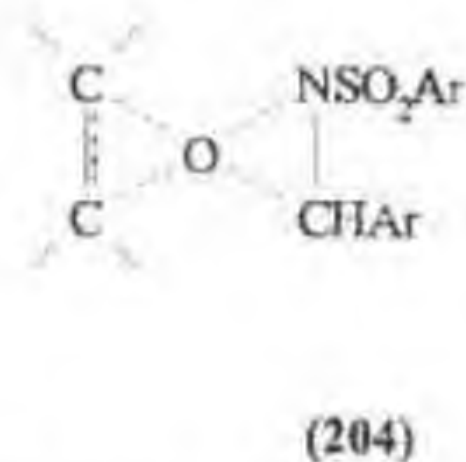
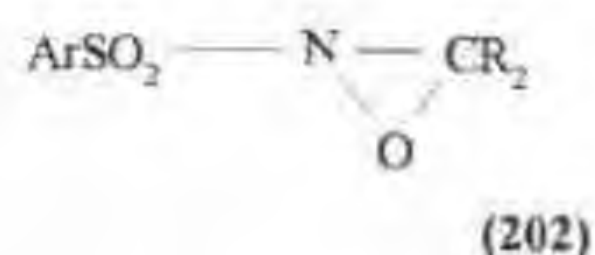
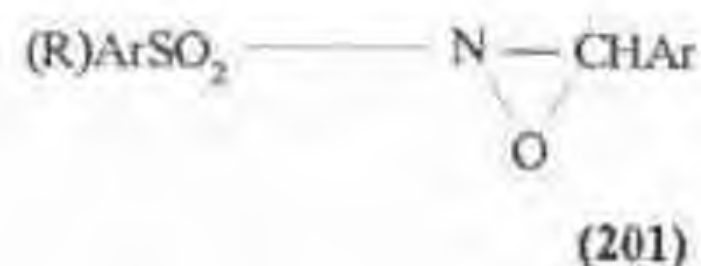
гидропероксида (199). С одной стороны, связь O-H стремится к достижению копланарности с неподеленной (аксиальной) парой электронов соседнего пероксидного атома кислорода, а с другой – ей необходимо выйти из заслоненного положения по отношению к объемным заместителям у кратной связи алкена. Эти требования удовлетворяются при планарном сближении π -связи алкена и хелатированной молекулы гидропероксида с выводом одного заместителя (R^3) алкена из заслоненного положения по отношению к группе OH (под плоскость π -связи) и расположением второго заместителя (R^4) – над плоскостью (200), что и определяет транс-селективность реакции:



В случае *цис*-алкена заместители R^3 и R^4 были бы ориентированы под плоскость хелатированного гидропероксида, и их взаимодействие с R^2 повысило бы напряженность ПС.

Переходное состояние типа "спиро", требующее прохождения π -плоскости алкена через p_z активного атома кислорода, препятствовало бы смещению протона в аксиальную позицию и взаимодействию его с уходящим алкоксанионом. В этой связи отметим, что при эпексидировании алкенов 2-гидропероксигексафтор-2-пропанолом (193) проблема переноса протона снимается за счет синхронного электронного переноса в хелатированной молекуле окислителя, и ПС приобретает конформационно более устойчивую спиро-конфигурацию (196a).

Фактор комплементарности, определяющий направление атаки алкена на электрофильный центр, проявляется при использовании в качестве эпексидирующих агентов замещенных оксазиридинов^{12,309-312}. Диастереомерные 2-сульфонлоксазиридины типа (201)–(203) эпексидируют олефины, не содержащие направляющих функциональных групп, с большей энантиоселективностью ($ee=12-65\%$), чем хиральные пероксикислоты и гидропероксиды (0-8%)



На основании кинетических и термодинамических параметров, корреляционного анализа влияния заместителей в фенильных ядрах оксазиридинов предложен синхронный механизм реакции эпексидирования алкенов типа S_N (204), согласно которому оксазиридиновый цикл находится в одной плоскости с π -связью, и конфигурация заместителей контролирует стереохимию процесса³¹⁰⁻³¹². Подобные выводы сделаны также по результатам квантово-химического расчета³¹³.

Вместе с тем, экспериментальные данные³⁰⁹⁻³¹² можно интерпретировать в альтернативном варианте, привлекая общие теоретические представления о стереоэлектронных закономерностях подобных реакций, в частности, эпексидирования олефинов гидропероксидами³⁻⁷ и диоксиранами^{13,14,314}.

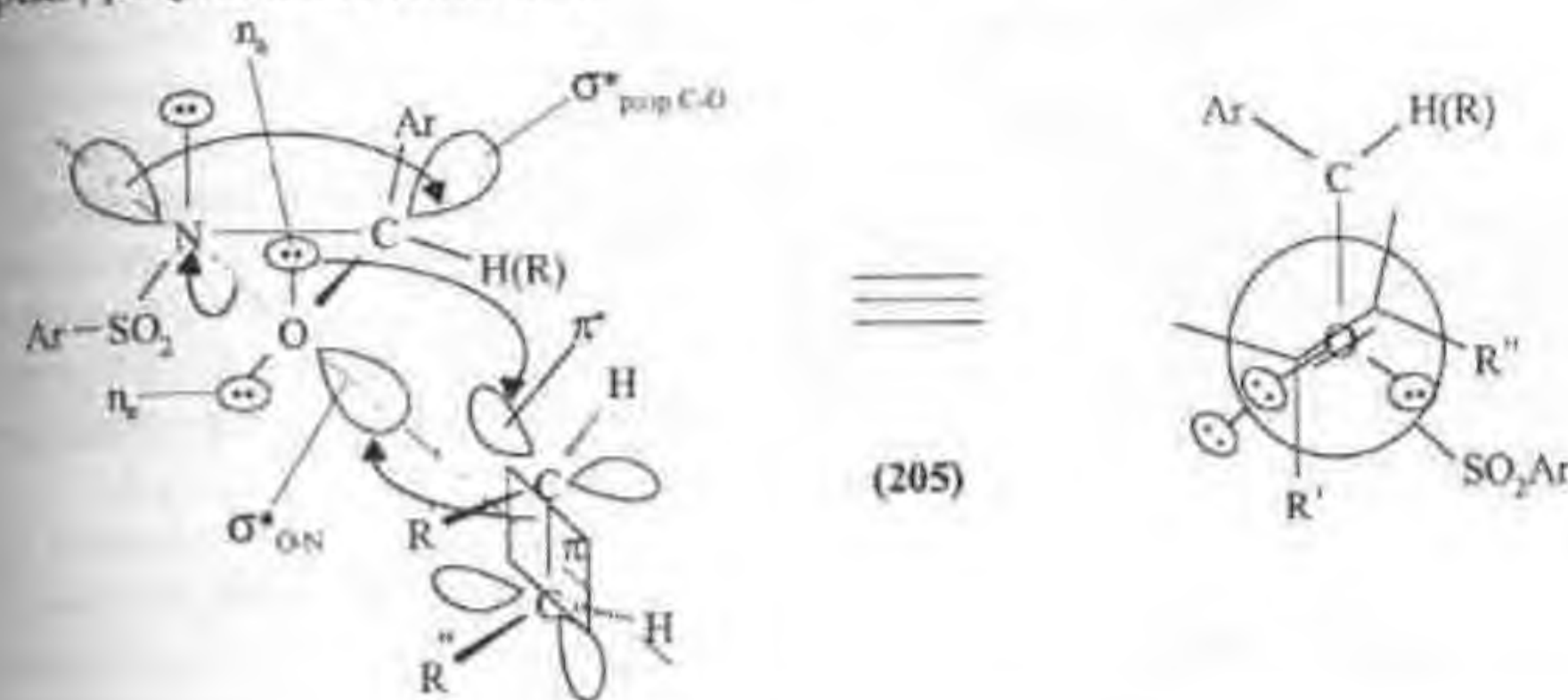
Окислительная способность оксазиридинов обусловлена прежде всего наличием связи N-O, подобной пероксидной связи. Атом азота менее электроотрицательный, чем атом кислорода, но в оксазиридинах типа (201) (203) E_{N-O} понижается за счет сильного электроноакцепторного влияния группы SO_2 . Различия в энергиях связей O-N и O-C приводят к тому, что на стадии передачи атома кислорода субстрату разрыхление и разрыв первой будет осуществляться с некоторым опережением разрыва связи C-O.

Асинхронность разрыва связей, по-видимому, является общим признаком химического поведения подобных оксазиридинов малых циклов, в частности, диоксирана и диоксетана.

Нуклеофильная атака π -электронов алкена на атом кислорода оксазиридинового цикла направлена на разрыхляющую орбиталь O-N вдоль ее оси (205). В первоначальном акте взаимодействия перенос π -электронной плотности на кислород приводит к разрыхлению связи N-O, сопряженному со взаимодействием неподеленной пары электронов кислорода n_p с π^* -орбиталью алкена. Сочетание двух таких типов взаимодействия – донорно-акцепторно-

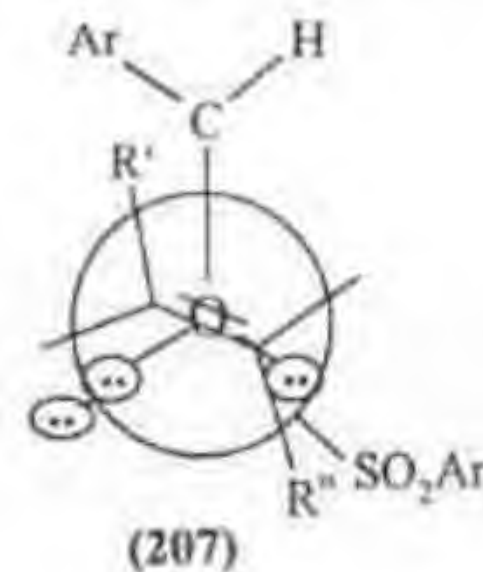
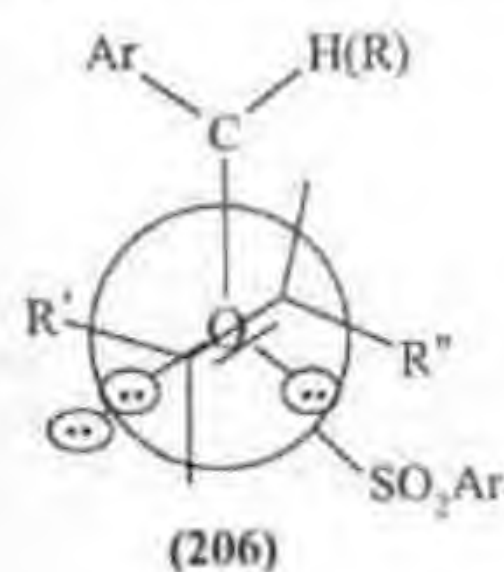
го и дативного – является, как и в случае гидропероксидов^{3,7}, необходимым условием синхронного образования связей C-O оксиранового цикла.

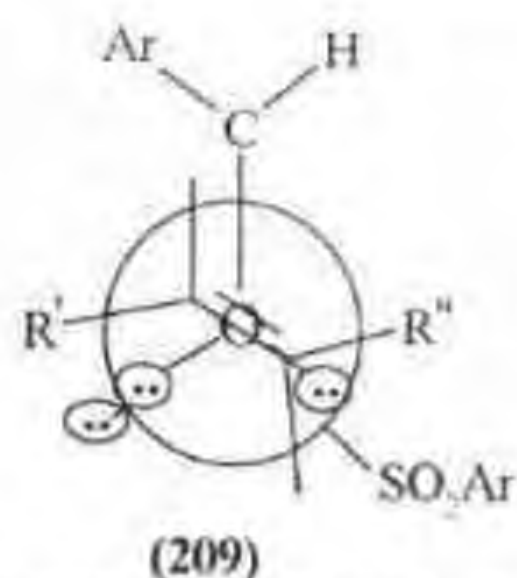
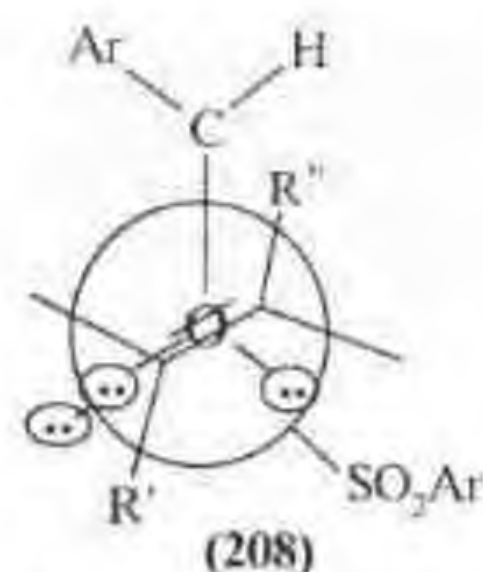
Локализация определенной избыточной электронной плотности на атоме азота создает предпосылки для перекрывания частично заполненной σ_{N-O}^* (или p -орбитали азота) с вакантной σ_{C-O}^* , вызывающего, в свою очередь, разрыхление связи C-O:



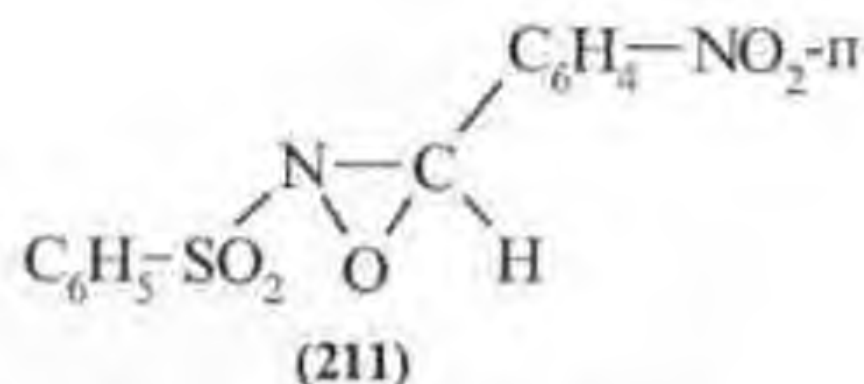
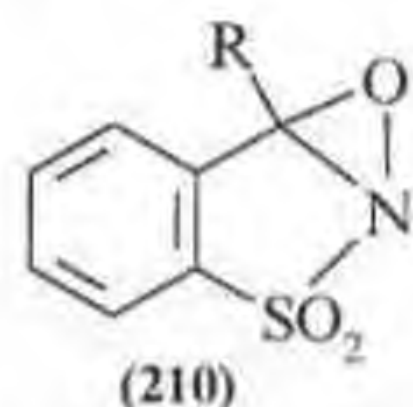
Очевидно, что угол атаки π -связи алкена по отношению к плоскости оксазиридинового кольца составляет ориентировочно $180^\circ - 109^\circ = 71^\circ$. При этом наиболее существенные стерические препятствия сближению реагентов и построению ПС будут оказывать атом углерода и его заместители, а не заместители у атома азота эпексидирующего агента. Поэтому наименее стерически затрудненным представляется процесс эпексидирования с участием в циклообразовании цис-алкена и аксиальной неподеленной пары электронов атома кислорода (205).

В случае же эпексидирования транс-алкена выбор оптимального ПС необходимо сделать из четырех возможных структур (206)–(209) (в формулах Ньюмена луч зрения направлен вдоль связи O-N со стороны атаки олефина):





Анализ стереохимического результата эпексидирования транс-стильбена (R,R)-(+)-сульфанилоксазиридином (210) показывает, что в реакции реализуется преимущественно ПС (206), в результате чего образуется с энантиомерным избытком 34,9% R,R-(+)-оксиран. Конфигурация ПС (207) стерически значительно более напряжена, а (208) и (209) ведут к образованию (S,S)-оксирана.



Сделанные выводы согласуются и с другими экспериментальными данными^{309,312}. Так, стерически экранированный оксазиридин (210, R=CH₃) эпексидирует R-(+)-лимонен в 20,7 раз медленнее, чем (211)³¹². Причем в случае (210) проявляется довольно значительная цис-селективность (60-74%), возрастающая при увеличении размера R:



Для сравнения отметим, что в условиях окисления лимонена МХПБК изомеры образуются в соотношении 1:1. Примечательно также, что скорости эпексидирования лимонена оксазиридинами (210) с R=CH₃, n-C₄H₉, втор-C₄H₉ относятся как 1:0,93:0,3, а при R=C(CH₃)₂ реакция практически не протекает.

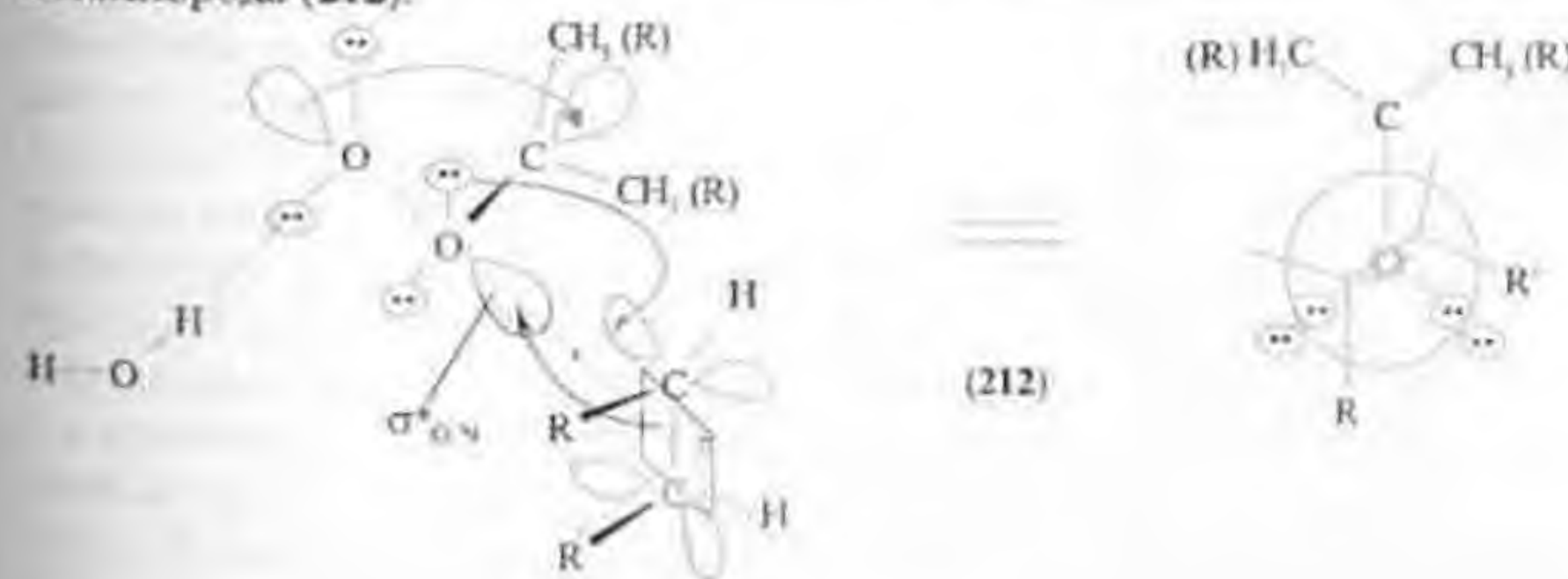
Замена оксазиридина (211), как эпексидирующего агента, на его аналог, содержащий нитрогруппу не в пара-, а в орто-положении, понижает скорость эпексидирования 1-метилциклогексена более, чем в 6 раз³¹⁰.

Таким образом, механизм исследуемой реакции относится к типу S_N и предполагает образование ПС, имеющего спиро-конфигурацию. Асинхронность разрыва связей в оксазиридиновом цикле обуславливает некоторое разделение зарядов. Отрицательный заряд на атоме азота в высокой степени делокализован за счет электроноакцепторного влияния группы SO₂. Буферное действие последней существенно понижает чувствительность реакции к поляризованному влиянию заместителя (X) в бензольном кольце группы X-C₆H₄SO₂, вследствие чего гамметовские константы реакции ρ при варьировании заместителей в фенильных ядрах у атома углерода и в сульфамидной части молекулы сульфооксазиридина примерно одинаковы и составляют соответственно 1,07 и 1,09.

По характеру взаимодействия с олефинами к оксазиридинам очень близки диоксираны^{13,14,314}. В случае диметилоксирана реакция в высокой степени чувствительна к стерическим препятствиям, обусловленным взаимодействием его метильных групп с заместителями у олефиновой связи¹³. Разветвленные алкены: транс-4,4-диметил-2-пентен и транс-2,2,5,5-тетраметил-3-гексен — эпексидируются значительно медленнее, чем транс-3-гексен. В ряду обычных диалкилалкенов цис-изомеры на порядок более реакционноспособны, чем соответствующие транс-алкены.

На основе кинетических и термодинамических параметров сделан вывод, что реакция протекает через бимолекулярный комплекс, имеющий спиро-структуру.³¹⁴

Можно предвидеть, что по аналогии с ПС (205) атака алкена направлена на σ*_{р-р, O-O} диоксирана вдоль пероксидной связи с прохождением плоскости π-электронов через псевдо-аксиальную несвязывающую орбиталь атома кислорода (212):



Разрыхление и разрыв связи O-O в диоксиране на первоначальном этапе его взаимодействия с олефином опережает разрыв связи C-O с накоплением на уходящем атоме кислорода дробного отрицательного заряда. В отличие от оксазиридина возможность делокализации избыточного заряда в диоксиране исключена. В связи с этим в ПС (212) проявляется свойственная реакциям типа S_N склонность к сольватации уходящего аниона. По этой причине, вероятно, аллильная гидроксильная группа оказывает направляющее действие на окислитель при эпексидировании 2-циклогексенола¹³. Замечено также, что примеси воды в ацетоне катализируют процесс¹⁴. Ослабление эффекта добавок воды в случае малореакционных алкенов связано, вероятно, как и при эпексидировании пероксикислотами⁵⁻⁷, со способностью окислителя в среде с интенсивным Н-комплексобразованием, "работать на себя", то есть подвергаться самоокислению с образованием синглетного кислорода. Активные алкены обычно подавляют процессы разложения эпексидирующего агента, повышая скорость образования и выход оксиранов.

Хиральные диоксираны, продуцируемые на основе хиральных кетон и оксона ($KHSO_5$), эпексидировали алкены со значительной асимметрической индукцией (до 87%)¹⁵.

Корреляционный анализ и термодинамические параметры показывают общность характера распределения электронной плотности в ПС при использовании в качестве эпексидирующих агентов диоксиранов, оксазиридинов и пероксикислот.

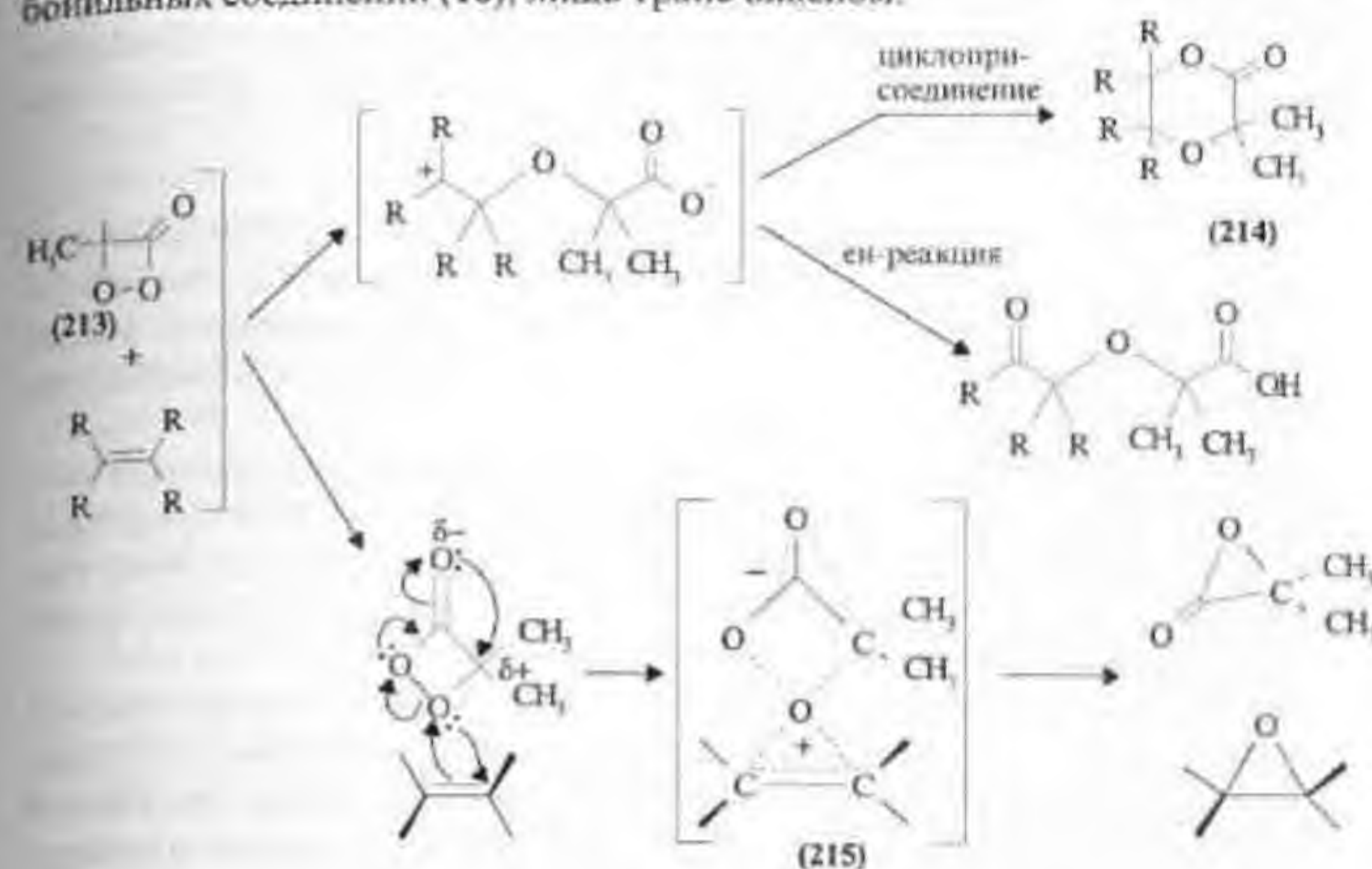
Совершенно иные стереохимические факторы контролируют эпексидирование ди-, три-, и тетразамещенных алкенов близким по структуре к диметилдиоксирану диметил- α -пероксилактоном (213)¹⁶.

Прежде всего обращает на себя внимание высокая транс-селективность пероксилактона (213) – цис-2-бутен практически не эпексидируется – образуется продукт циклоприсоединения (214). В то же время транс-2-бутен трансформируется исключительно в эпексид. С увеличением числа алкильных радикалов у олефиновой связи общая скорость процесса возрастает, что указывает на нуклеофильный характер алкена, а вклад циклоприсоединения, очень чувствительного, как известно, к стерическим препятствиям, понижается и в случае тетраалкилзамещенных алкенов практически не имеет места.

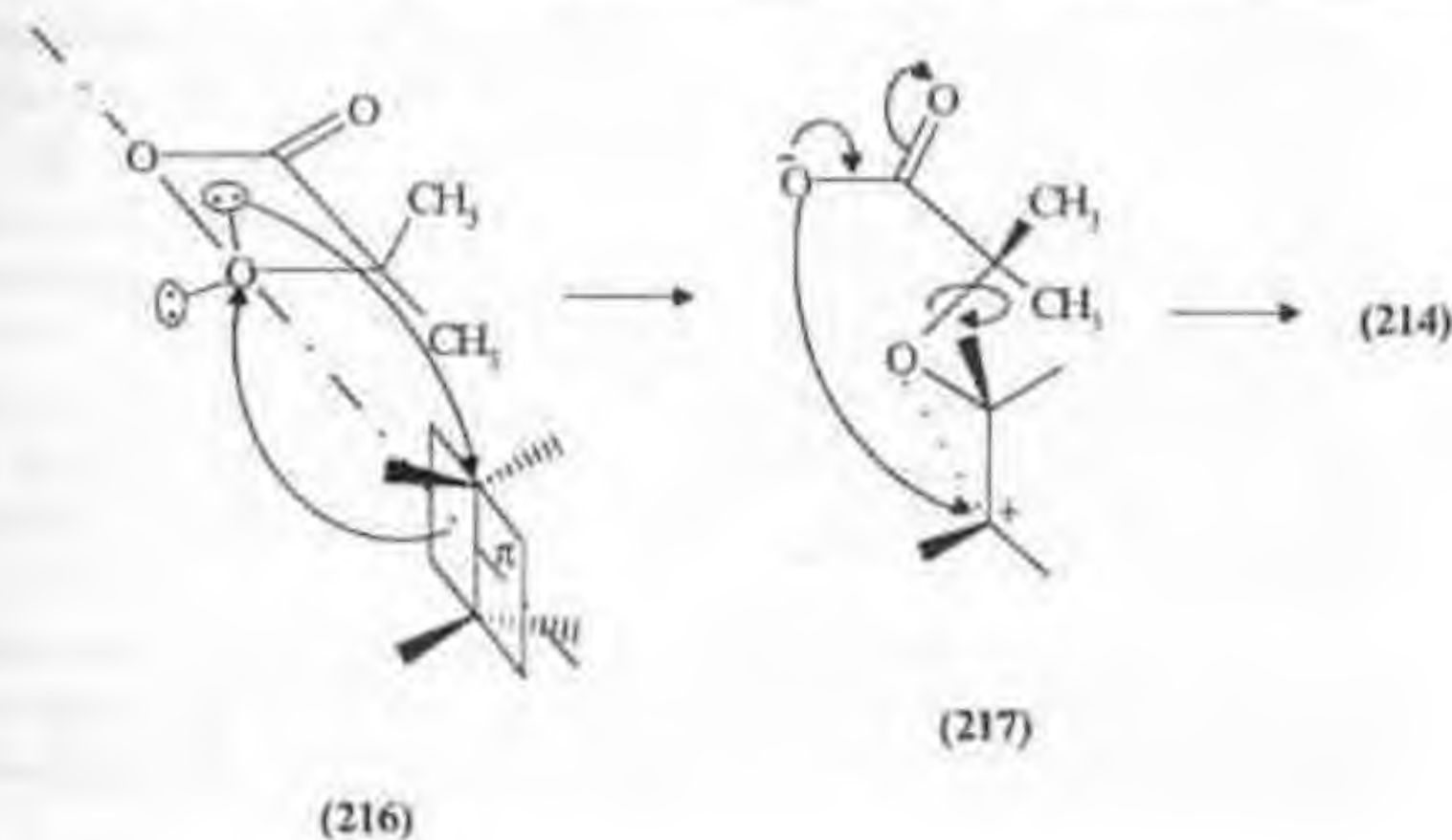
Еще одной особенностью процесса является довольно высокая полярность промежуточного комплекса. Об этом свидетельствует его активная нейтрализация метанолом, выполняющим функцию ловушки карбокатиона.

Образование же оксиранового цикла предполагает концертный механизм перераспределения электронной плотности в планарном ПС (215), конформационная устойчивость которого, судя по экспериментальным дан-

ным, обеспечивается, как и в случае эпексидирования α,β -ненасыщенных карбонильных соединений (10), лишь транс-алкеном.



Казалось бы, благоприятная для сближения реагентов цис-ориентация заместителей в алкене (216) приводит, в конечном итоге, к конформационно неустойчивому ПС типа цвиттер-иона (217) со стерически незатрудненным вращением вокруг σ -связей, замыкающему 1,4-диоксановый цикл:



Теоретическое обобщение и сравнительный анализ влияния различных факторов на реакционную способность и стереохимический результат эпексидирования циклоалкенов и прохиральных алкенов алкилгидропероксидами, пероксикислотами, оксазиридинами, диоксиранами и диметил- α -пероксилактоном позволяют сделать следующие выводы:

1. Эффективным "инструментом" обоснования и прогнозирования направления и стереохимического результата эпексидирования алкенов различными пероксидными реагентами является конформационный анализ диастереомерных переходных состояний (ПС) с учетом стереоорбитальных условий замыкания оксиранового цикла.
2. Интегральным фактором стереоконтроля таких реакций является конформационная устойчивость ПС, определяемая, в свою очередь, пространственной совместимостью (комплементарностью) реагентов, торсионным напряжением, влиянием соседних функциональных групп, гиперконъюгационными и другими эффектами.
3. Механизм направляющего влияния 2- и 3-алкенильных гидроксильных групп зависит от природы эпексидирующего агента. В случае алкилгидропероксидов, требующих металлокомплексного катализа, это влияние реализуется на стадии построения полилигандного комплекса, предполагающего образование атомом кислорода группы ОН полярноковалентной связи с центральным атомом.

Стереонаправленное эпексидирование является результатом матричного эффекта, обусловленного хиральным окружением реакционных центров.

4. *cis*-Направляющее влияние этих же гидроксильных групп на атаку пероксикислоты определяется стабилизацией карбоксилатаниона, уходящего на стадии распада переходного состояния. В то же время карбонильная группа алкенилсодержащих амидов, сложных эфиров, карбаматов и уретанов оказывает стереонаправляющее действие за счет образования водородной связи с гидропероксидным фрагментом окислителя на стадии сближения и координации реагентов.
5. Сравнительный конформационный анализ показывает, что переходные состояния реакций пероксикислотного эпексидирования и азиридинования алкенов включают молекулы окислителей с неплоской конфигурацией.

В условиях эпексидирования α,β -ненасыщенных *S-cis*-кетонов стероидного типа представляется вероятным неклассический механизм эпексидирования, связанный с 1,4-присоединением пероксикислоты.

6. Стереохимия некатализируемой реакции эпексидирования с участием активных алкилгидропероксидов в значительной степени определяется образованием более компактных, чем в случае пероксикислот, переходных состояний и наличием заместителей у sp^3 -гибридизованного атома углерода группы С-ООН. Торсионное напряжение ужесточает стерические требования к ПС и приводит в ряде случаев к повышению стереоселективности.
7. Установлены некоторые общие закономерности образования переходных состояний планарного типа и *спиро*-структуры.

Стадия передачи активного кислорода субстрату пероксикислотой и 2-гидропероксигексафтор-2-пропанола не зависит от скорости переноса протона, в связи с чем становится возможным образование менее напряженного в стерическом плане переходного состояния *спиро*-конфигурации. Реакция же эпексидирования алкенов α -гидропероксипроизводным сложного эфира контролируется стадией переноса протона группы ООН на аксиальную пару p -электронов соседнего атома кислорода. Ориентация участвующих в этом процессе молекулярных орбиталей обуславливает образование планарного ПС и более предпочтительное взаимодействие с алкенами *trans*-конфигурации.

8. *trans*-Селективность является, по-видимому, общей закономерностью реакций эпексидирования, протекающих с образованием планарных ПС, что подтверждается на примерах эпексидирующего действия диметил- α -пероксилактона и алкилгидропероксидного окисления α,β -ненасыщенных кетонов в щелочной среде.

Cis-алкен образует с α -пероксилактоном конформационно неустойчивое ПС типа цвиттер-иона, склонного к циклизации.

Эпексидирование полярной олефиновой связи, сопряженной с карбонильной группой или ее гетероаналогом, алкилпероксианионом протекает стереоселективно вследствие предпочтительного образования одной из двух возможных – более стабильной конформации циклического переходного комплекса.

9. Внутримолекулярное эпексидирование полярной олефиновой связи в аллильных пероксианионах и пероксирадикалах требует определенного стереоэлектронного условия, являющегося общим для ряда реакций, связанных с образованием оксиранового цикла. С учетом этого условия катализируемое ванадием внутримолекулярное эпексидирование аллильного гидропероксида следует рассматривать как результат нуклеофильной атаки пероксидной группы на π^* -орбиталь.
10. *cis*-Селективность является, в свою очередь, признаком *спиро*-конфигурации компактных переходных состояний. Такого типа ПС образуются

в реакциях эпексидирования алкенов оксазиридинами и диметилоскеланом. Конформационный анализ показывает, что стереохимию процесса контролируют заместители у атома углерода указанных гетероциклов, обеспечивая в случае оксазиридинов достаточно высокую энантиоселективность.

11. В ряду циклоалкенов решающую роль играют типы напряжений и степень пространственного экранирования олефиновой связи. Суммарный эффект различного типа напряжений приводит к преобладанию того направления эпексидирования, которое, во-первых, снимает напряжение в циклоалкене, а, во-вторых, приводит к образованию оксирана с наименьшими конформационными искажениями.
12. В ряду метиленикклоалканов картина несколько иная. Наиболее напряженный из аналогов – метиленикклобутан – обладает наименьшей активностью. В условиях эпексидирования экзо-олефиновой связи в соответствии с принципом наименьших искажений доминирует аксиальная атака пероксикислоты, ведущая к образованию менее напряженного оксирана. Аномально низкая реакционная способность метиленикклододекана обусловлена, по-видимому, уменьшением вероятности эффективного столкновения реагентов в связи с большими размерами молекулы субстрата.
13. Стереонаправляющему действию функциональных группы могут способствовать либо, наоборот, препятствовать объемные заместители ($-\text{SiR}_3$, RSiR_3 , $-\text{RSO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ и др.) в алкене и геометрия молекул реагентов в целом. При этом пространственная совместимость реагентов контролируется также копланарностью участвующих в реакции МО (стереозлектронным эффектом).
14. Комплементарность реагентов в ряде случаев выступает в качестве единственного фактора стереоселективности. В частности, он лежит в основе асимметрического эпексидирования простых, нефункционализированных олефинов оксометаллокомплексами, содержащими в качестве лигандов основания Шиффа, порфирины и другие кислород и азотсодержащие лиганды, чему будет посвящена следующая глава.

8. ЭПОКСИДИРОВАНИЕ АЛКЕНОВ, КАТАЛИЗИРУЕМОЕ КОМПЛЕКСАМИ МЕТАЛЛОПОРФИРИНОВ И ИХ АНАЛОГОВ

Металлопорфириновые комплексы и их гетерофункциональные аналоги на основе переходных металлов: Fe(III) , Mn(III) , Co(III) , Cr(III) и др. – способны выступать в качестве переносчиков активного кислорода типичных доноров (PhIO , RCO_2H , NaOCl , ROOH , H_2O_2 , O_3 , O_2 и др.) на алкены и другие электронообогатенные субстраты^{3,316-319}. Интерес к этим системам обусловлен, прежде всего, возможностью создания моделей биологических объектов – геминных и негеминных оксигеназ, в частности цитохром P-450, хотя они находят применение и для решения задач асимметрического синтеза³¹⁹⁻³²¹.

Важным в теоретическом плане представляется то, что эти комплексы существенным образом изменяют характер взаимодействия с алкенами многих из указанных выше окислительных агентов, продуцируя на их основе более сильные эпексидирующие интермедиаты.

Во многих работах^{3,316,322-323} постулируется, что в качестве эпексидирующего агента в таких системах выступают оксометаллокомплексы типа оксена, содержащие на центральном атоме лабильный атом кислорода. В отдельных случаях с помощью физических методов фиксировался вероятный эпексидирующий интермедиат³²⁴⁻³²⁶, однако его структура оставалась не выясненной.

В работах последних лет^{319,327,328} показана возможность синтеза некоторых препаративных форм оксометаллокомплексов, что, естественно, не исчерпывает всего разнообразия возможных нестабильных эпексидирующих комплексов. Так, в органическом растворителе (C_6H_6 , CH_2Cl_2) получен термически стабильный оксожелезо(IV)тетраметилпорфирин $(\text{TMPI})\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$, проявляющий высокую активность по отношению к олефинам³²⁷. При этом установлено, что по механизму действия он существенно отличается от соответствующего катион-радикала $(\text{TMPI}^+)\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$ и родственных оксокомплексов Mn(IV) .

По данным³²⁸ в растворе хлористого метилена существует также мезотетракис(2,6-дихлорофенил)порфиринат оксомарганца(IV), образующийся при окислении соответствующего порфирината Mn(III) метаклорпероксибензойной кислотой (МХПБК).

Важно отметить, что различные терминальные (исходные) доноры активного кислорода в условиях эпексидирования алкенов при каталитическом воздействии комплексов переходных и непереходных металлов дают различные результаты по стереохимии, выходу и соотношению продуктов реакции^{3,12,33,39}. Эти данные не позволяют унифицировать рассматриваемые механизмы и свести их к простой передаче активного атома кислорода центральному атому металлокомплекса и далее – олефину.

В настоящей главе предпринята попытка на примере ряда наиболее характерных работ критически осмыслить данные о кинетике и механизме указанных реакций с позиции общетеоретических представлений о гидропероксидном эпексидировании^{3,7,29}, сопровождающегося, как правило, побочными превращениями реагентов.

Предварительно отметим, что порфирины металлов, а также их аналоги, содержащие ароматические и алициклические лиганды с азот- и кислородосодержащими нуклеофильными группами, функционируют в реакциях как октаэдрические высокоступенчатые комплексы, содержащие во внешней сфере центрального атома неспаренные электроны: Fe(III) – 5; Mn(III) – 4; Cr(III) – 5; Ni(II) – 2 электрона^{3,30}.

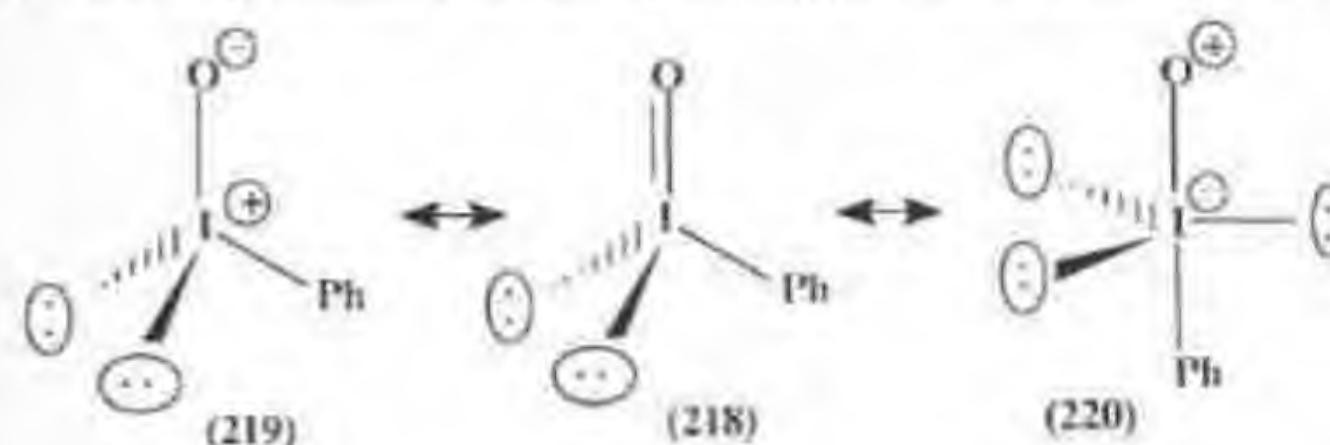
Общим признаком этой группы методов окисления является то, что осуществляются они, как правило, в многокомпонентных гетерофазных системах с применением катализаторов межфазного переноса и основного катализа, в связи с чем скорость и направление превращений зачастую контролируется диффузным фактором и в высокой степени зависят от ассоциативных и сольватационных взаимодействий. Подобные многофакторные процессы представляют собой совокупность целого ряда конкурирующих параллельных и последовательных превращений, таких как:

- спонтанное разложение эпексидирующих агентов, связанное с передачей активного кислорода не алкену, а второй молекуле окислителя, с последующим образованием синглетного кислорода;
- ингибирование (подавление) олефином спонтанного разложения окислителя;
- окисление α -C-H связей алкена;
- образование карбонильных соединений, изомерных оксиранам, и продуктов полного расщепления олефиновых связей;
- захватом интермедиатами в процессе окисления триплетного молекулярного кислорода с последующими более глубокими превращениями.

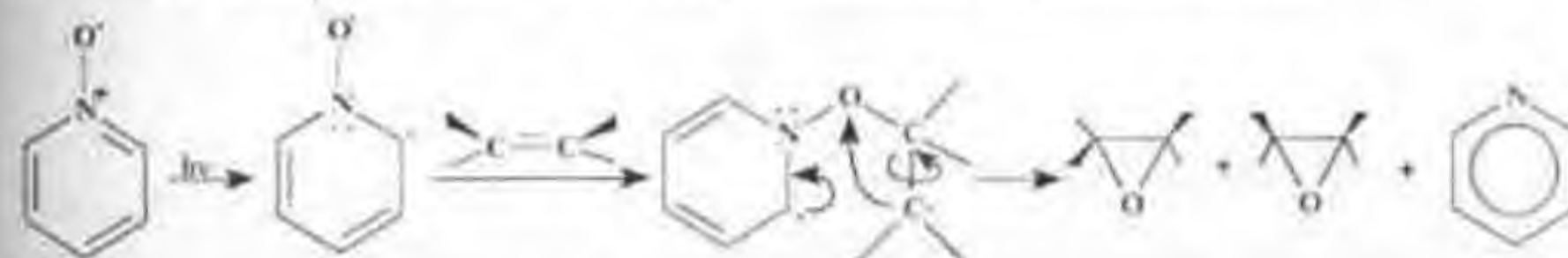
Разграничим рассматриваемые методы по типу терминального донора активного кислорода, образующего эпексидирующий интермедиат с комплексом переходного металла.

8.1. Иодозилбензолы

Иодозилбензол имеет тетраэдрическую электронную структуру:



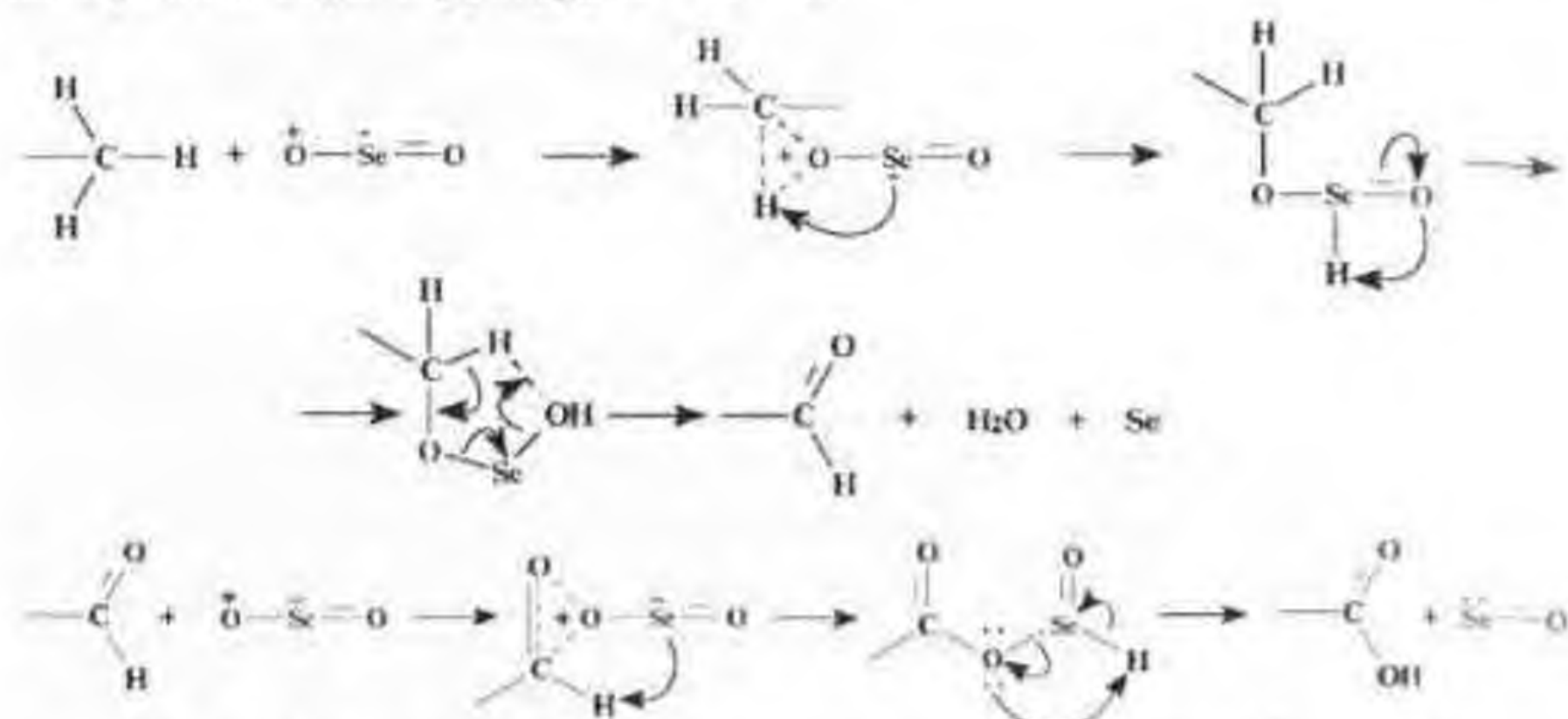
Наиболее целесообразным представляется использование для описания реакций окисления структуры (218). Связь I→O занимает промежуточное положение между типичной донорно-акцепторной связью, образованной за счет передачи неподеленной пары электронов кислорода на вакантную орбиталь возбужденного атома кислорода, и кратной связью I=O, образование которой предполагает выход одного 5p-электрона кислорода на вакантную 5d-орбиталь. Боковое перекрывание орбиталей типа 2p-5d и, в особенности 2p-5p малоэффективно, что делает эту связь склонной к гетеролизу или гомолизу. В этой связи уместно заметить, что N-оксиды азотистых гетероциклов или аминов, в которых связь N⁺-O⁻ значительно прочнее, чем в подобных соединениях иода, могут выступать в качестве доноров активного кислорода, в частности, эпексидировать алкены в условиях фотолиза при -70°С^{331,332}. Реакция характеризуется отсутствием стереоспецифичности, что позволило высказать предположение о её радикальном механизме⁶ с учетом того факта, что фрагмент N-оксида $-C=N^+-O^-$ является гетероаналогом карбонилоксида



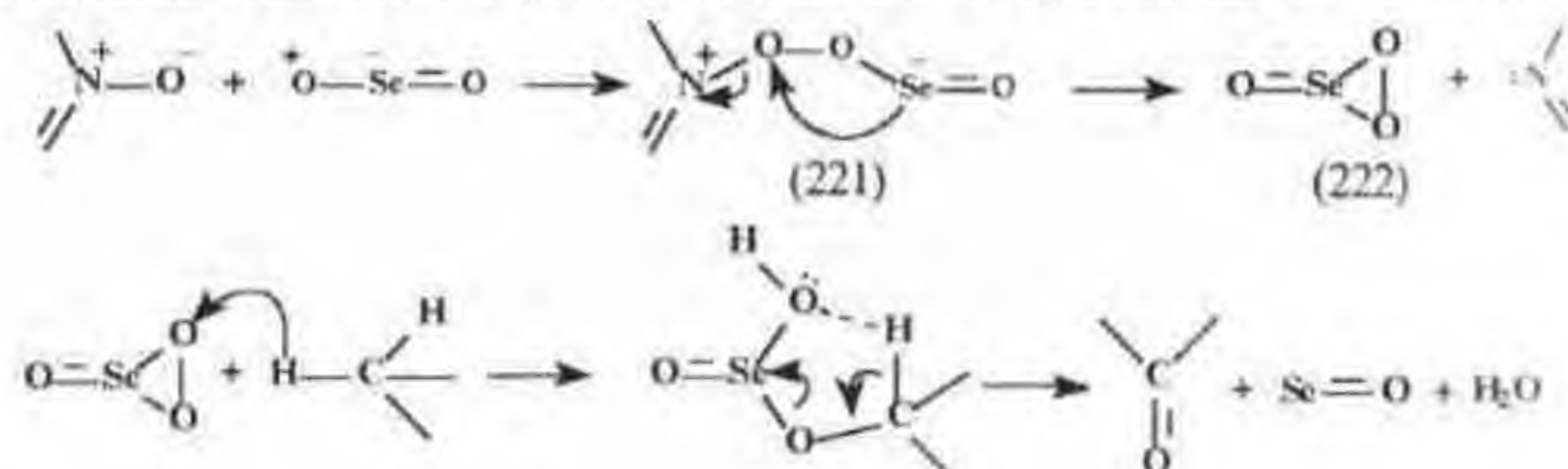
N-оксид пиридина способен передавать кислород диоксиду селена(IV), продуцируя более сильный интермедиат-окислитель³³³.

Диоксид селена(IV) известен как окислитель метилпиридинов в пиридинкарбоновые кислоты³³⁴. Причем в β -пиколоне метильная группа окисляется значительно труднее, чем в α -положении и требует длительного нагревания при 160-170°С в запаянной ампуле. В присутствии N-оксида или его производных реакция протекает значительно быстрее и в более мягких условиях, N-оксид при этом выступает как реагент и деоксигенируется.

Поскольку SeO_2 последовательно передает субстрату атомы кислорода, восстанавливаясь до элементарного селена, его можно рассматривать как оксеноид, атакующий подобно синглетному карбену связь C-H или π -связь группы $>\text{C}=\text{O}$, что позволяет для удобства описания механизма использовать резонансную структуру $\text{O}^+-\text{Se}=\text{O}$:

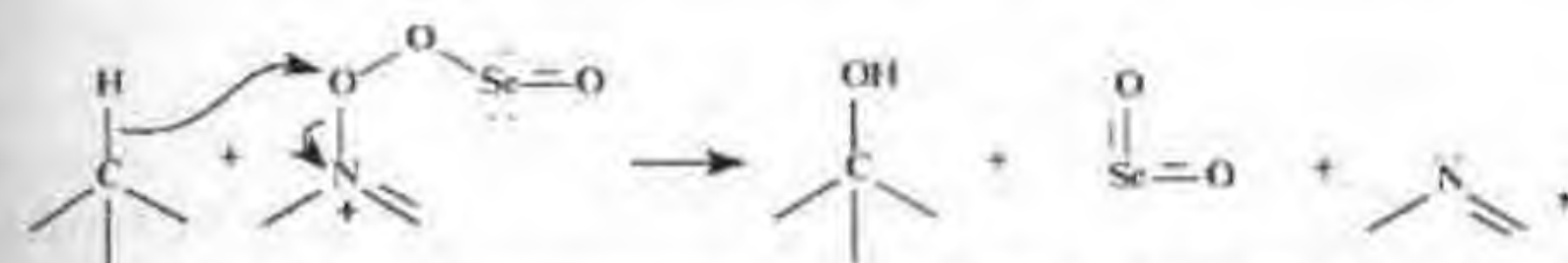


В присутствии N-оксида пиридина центром электрофильной атаки оксеноида становится, вероятно, отрицательно заряженный атом кислорода:



Интермедиат (221) предполагает наличие высокоактивной пероксидной группы, связанной с сильным акцептором – кватернизованным атомом азота, что создаёт предпосылки для его деоксигенирования и образования циклического интермедиата (222) – аналога диоксирана и других циклических пероксидов^{6,7}, известных как сильные окислители.

Аргументом в пользу образования (222) является способность его в едином акте в соответствии с принципом наименьших перемещений в промежуточном комплексе элиминировать два атома кислорода, в то время, как прямая атака пероксида (221) на связь C-H привела бы к регенерации SeO_2 .



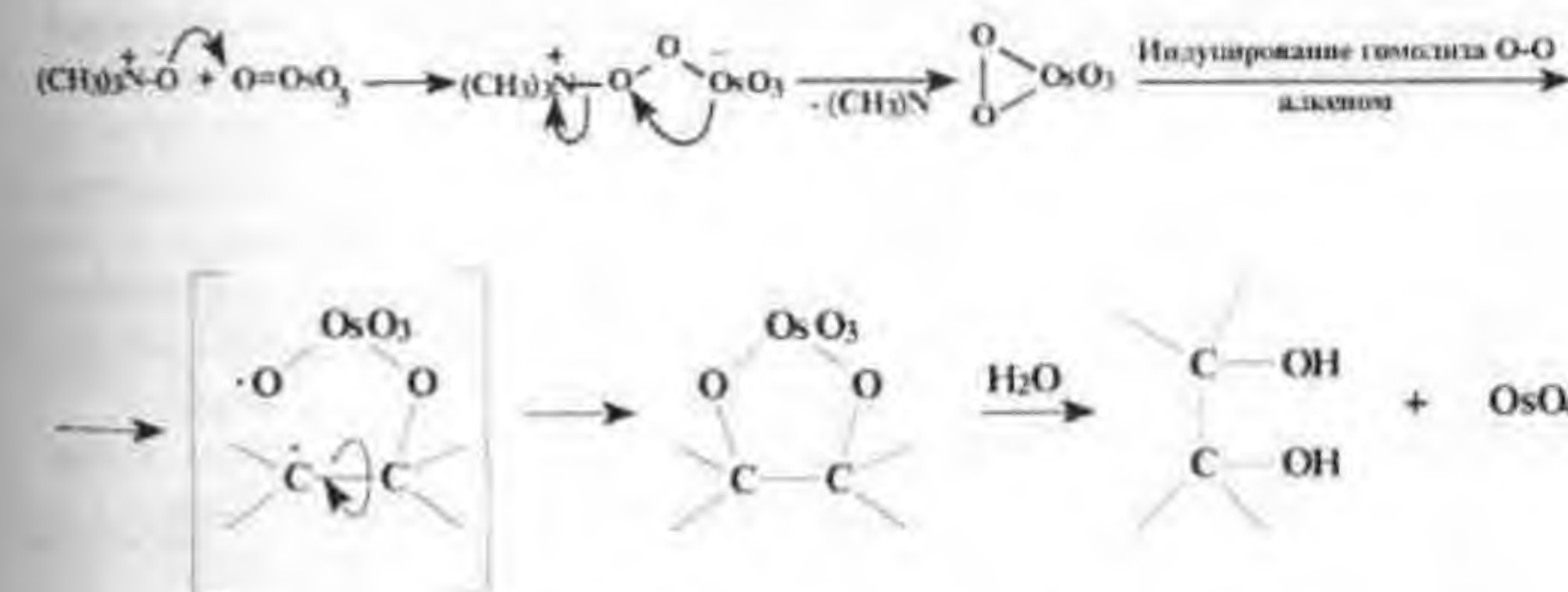
что не согласуется с наблюдаемым параллельным расходом активного кислорода N-оксида и SeO_2 .

Предпринята попытка химической фиксации вероятного интермедиата (222) с использованием в качестве ловушки алкена – цис-, транс-, транс-циклододекантриена (ЦДТЕ). С помощью ГЖХ показано, что при молярном соотношении ЦДТЕ : SeO_2 : N-оксид пиридина – 1:1:1 в кипящем пиридине или β -пиколоне выход монооксида ЦДТЕ через 5 часов составлял соответственно 3% и 25%.

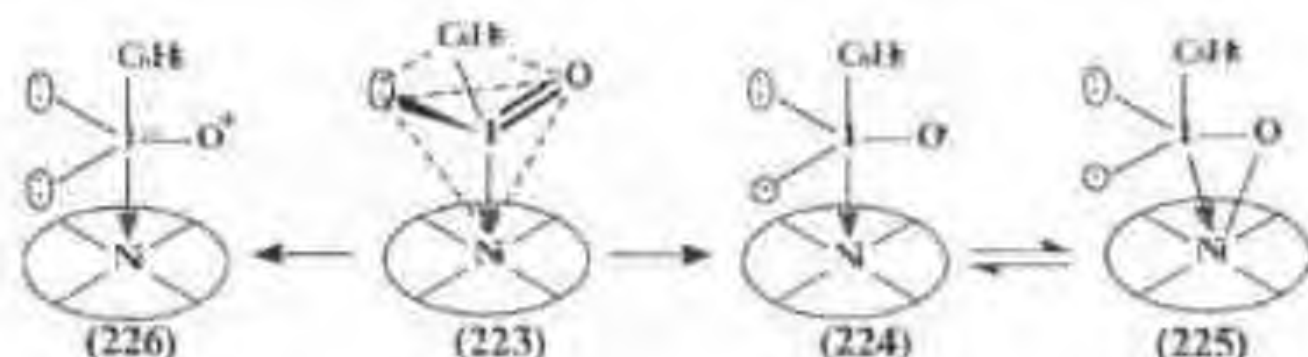
В отсутствие одного из компонентов эпоксирирование не наблюдалось.

Установлено также, что N-оксид триметиламина окисляет циклогексен и α -пинен до цис-1,2-диолюв при каталитическом воздействии OsO_4 в третбутиловом спирте³³⁵.

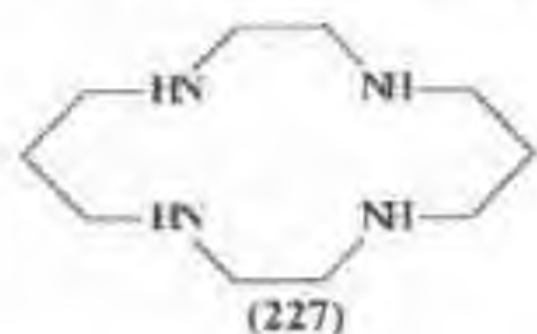
Можно предположить, что и в этом случае OsO_4 (или третбутиловый эфир соответствующей кислоты) выступает в качестве оксеноида, принимающего кислород от N-оксида амина:



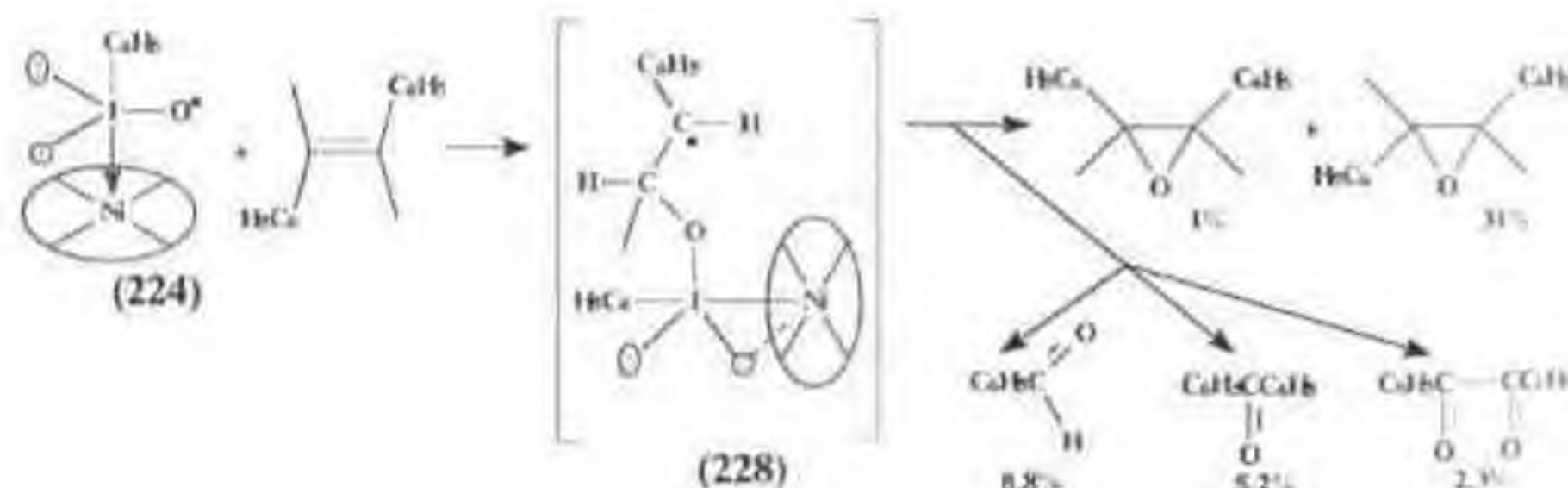
Возвращаясь к нодозилбензолу, отметим, что известна его способность образовывать аддукты с порфиринами марганца(III), обладающие эпоксирирующей способностью³³⁶. Координация кислоты Льюиса с одной из неподелённых пар иода (223), вероятно, способствует разрыву π -связи $\text{I}=\text{O}$, характер которого будет зависеть от природы, с одной стороны, металла комплексообразователя, а с другой – реагента, атакующего электронодефицитный кислород (O_2 , H_2O , алкен).



Весьма информативны в этом плане результаты, полученные при изучении указанной реакции с использованием комплексов Ni(II) на основе замещенных цикламов (1,4,8,11-тетраазашиклотетрадеканов) типа (227)³³⁷.



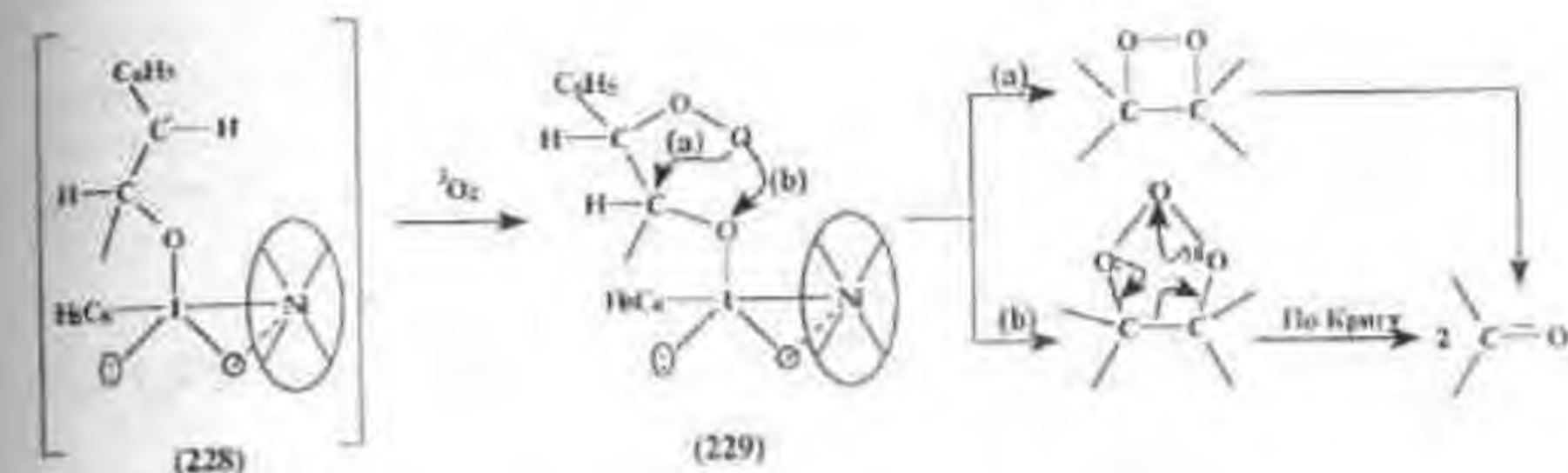
Судя по экспериментальным данным³³⁷, наиболее предпочтительным в этих условиях является гомодиз л-связи I=O с возможной стабилизацией образующегося иодоксильного радикала (224) за счет взаимодействия с одним из неспаренных электронов центрального атома (225). Участие в реакции эпексидирования радикального агента (224) согласуется с наблюдаемой потерей стереоспецифичности:



Цис-стильбен окисляется значительно медленнее и в продуктах реакции обнаруживается его транс-изомер.

Радикальный характер эпексидирующего интермедиата подтверждается исключительно эффективным влиянием на ход реакции триплетного кислорода. В определенной концентрации $^3\text{O}_2$ может, вероятно, образовываться в условиях окисления в качестве побочного продукта, за счет переда-

чи активного кислорода комплексов (224), (225) иодозилбензолу подобно тому, что наблюдается в случае пероксидных соединений^{6,7}. Искусственная же подача кислорода в реакционную смесь интенсифицирует этот процесс и существенно изменяет соотношение продуктов реакции. При окислении стильбена и стирола в этих условиях резко возрастает выход бензальдегида, чего не наблюдается в отсутствие $\text{C}_6\text{H}_5\text{I}-\text{O}$.

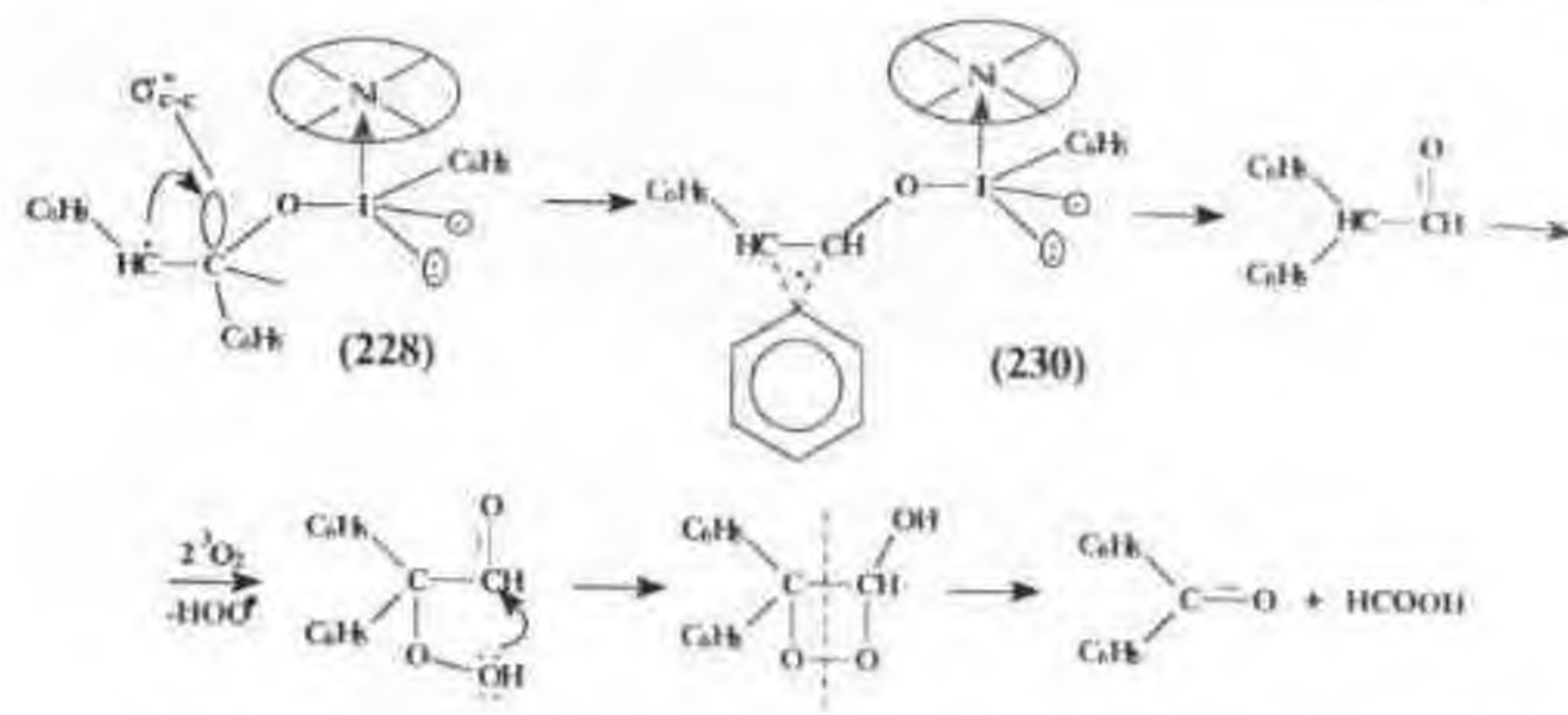


Использование на 70% меченого $\text{C}_6\text{H}_5\text{I}-^{18}\text{O}$ показало, что эпексидный кислород обогащен на 71% и произошёл, таким образом, нацело от иодозилбензола. Бензальдегид, получаемый на основе стильбена, оказался обогащённым примерно на половину (на 30%), указывая на то, что основным источником его образования является путь (b). В полном соответствии с таким механизмом находится образование при окислении стирола практически не меченого бензальдегида, т.к. в этом случае кислород захватывает бензильный радикал, и ^{18}O оказывается связанным с группой CH_2 .

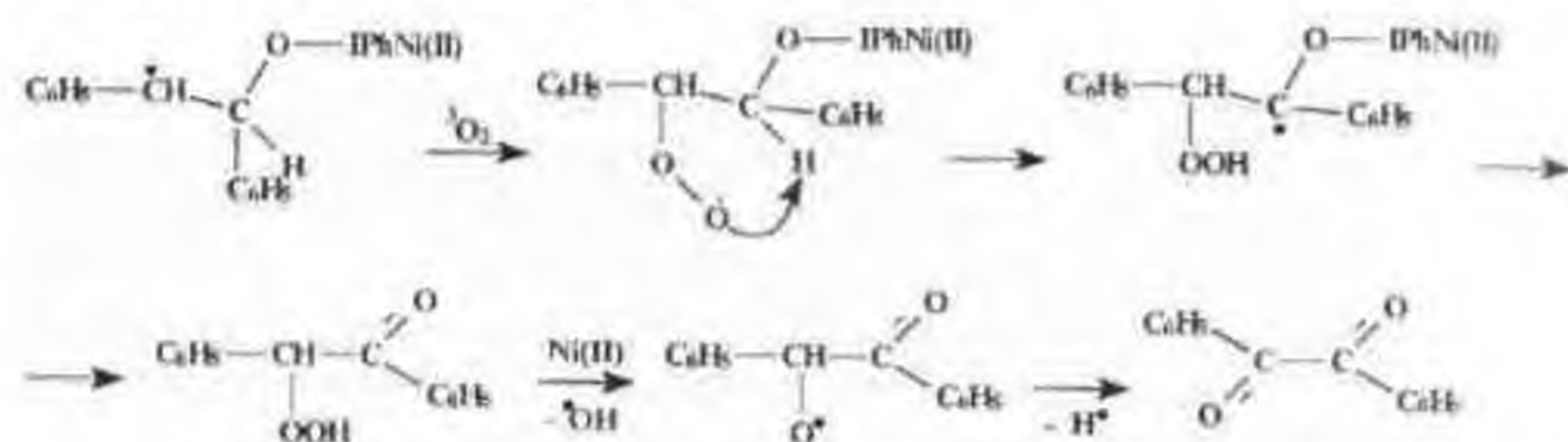
Предпочтительность полного разрыва oleфиновой связи по пути (b) подтверждает сделанные ранее (см. п.4.3.) выводы о характере окисления алкенов в системе " KO_2 -полигалогеналкан".

Наряду с оксиранами в рассматриваемой реакции образуются продукты их перегруппировки – карбонильные соединения: при окислении стильбена – бензофенон и бензил, β -метилстирола – фенилацетон, а стирола – фенилацетальдегид. Этот факт позволяет допустить возможность гетеролитического механизма реакции с участием оксеноида (226). Хотя с точки зрения стереоэлектронных условий перегруппировка, связанная с миграцией фенильного фрагмента, может осуществляться не только в бензильном катионе, но и в соответствующем радикале (228). В последнем случае образуется циклический фенилалкильный радикал (230), подобный фенольному катиону.

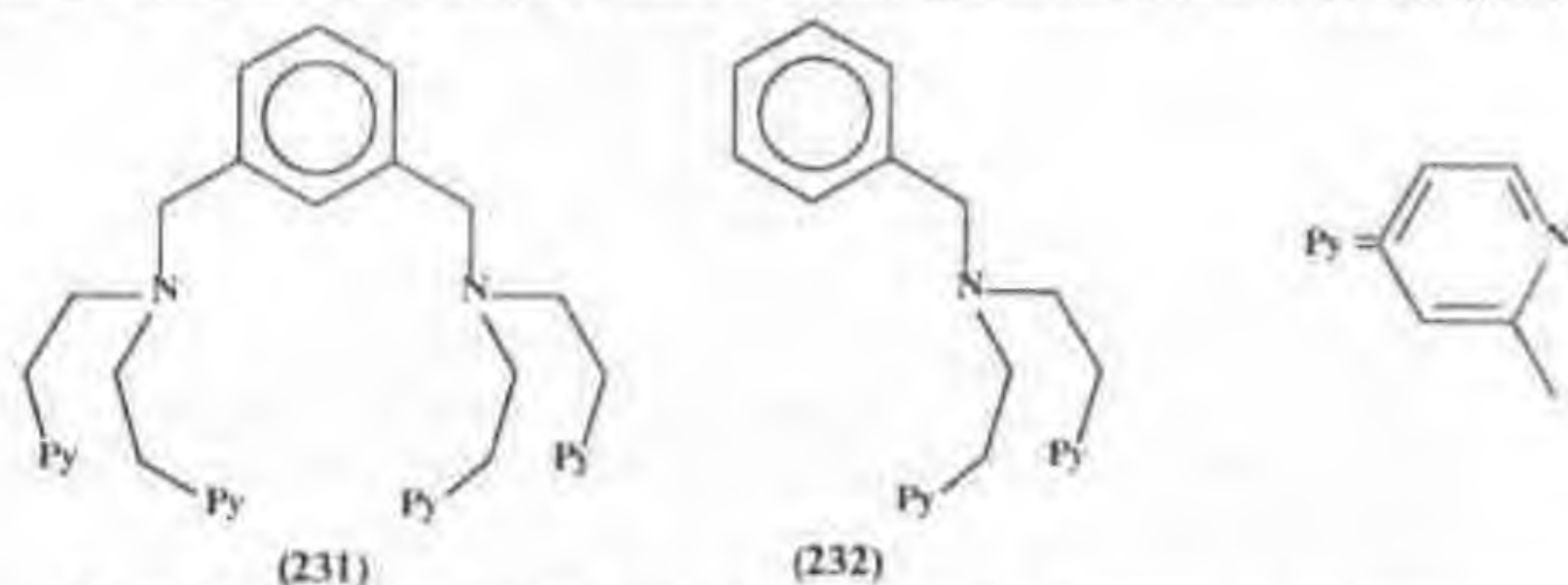
Образование бензофенона при окислении стильбена в системе $\text{C}_6\text{H}_5\text{IO}-\text{Ni(III)}$ ³³⁷ можно представить следующей схемой:



Радикальные же превращения интермедиата (228) без миграции C_6H_5 приводят к образованию бензила:



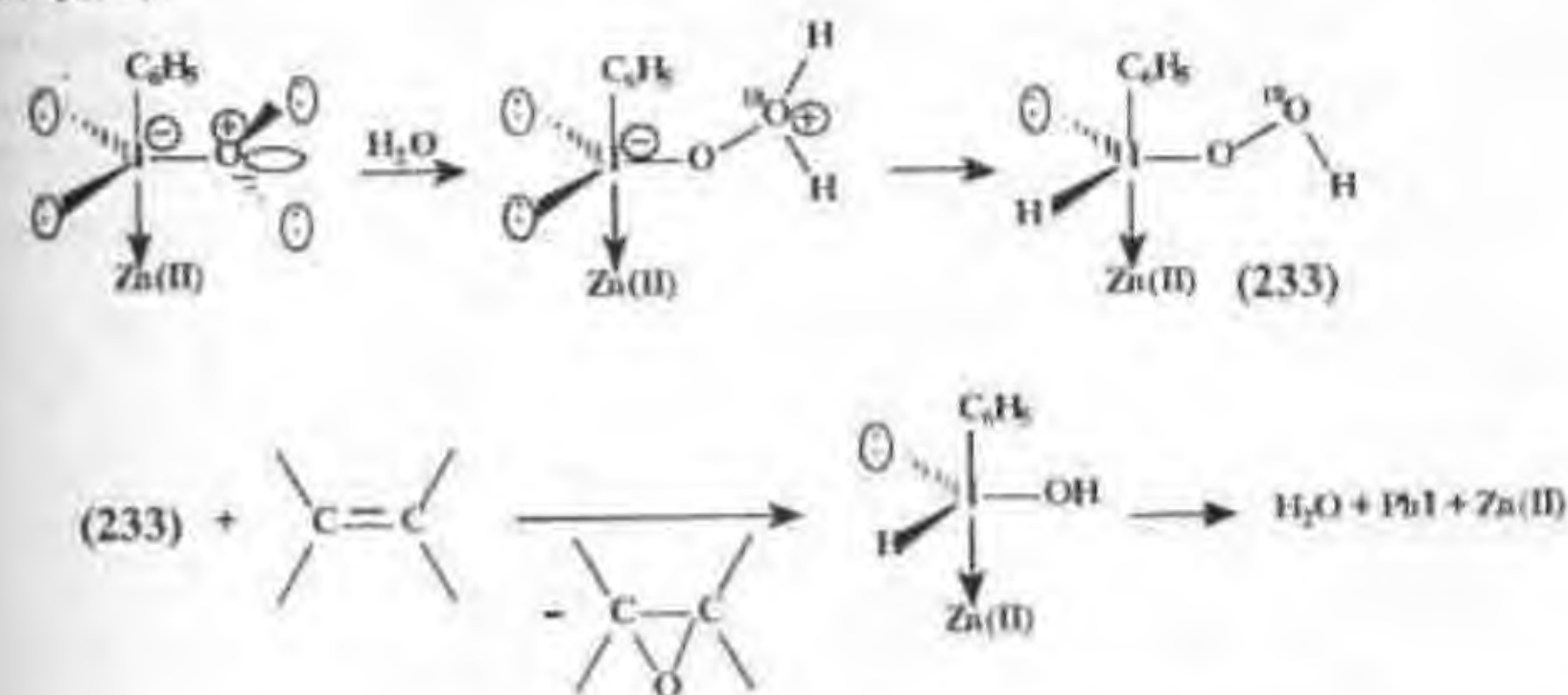
Идея о том, что введение эпексидного цикла в исследуемой реакции осуществляется путем взаимодействия алкена непосредственно с металло-комплексами подозилбензолов, а не с оксометаллоинтермедиатами развивается авторами³²⁶. В качестве катализаторов использован ряд комплексов $Zn(II)$, $Cu(II)$, $Mn(II)$, $Co(II)$ с азотистыми лигандами (227), (231), (232):



Оказалось, что реакция PhIO с алкенами протекает не только в присутствии одно- и двухядерных комплексов $Zn(II)$ с указанными лигандами:

но и простой его соли $Zn(CF_3SO_3)_2$. Поведение комплекса $Zn(II)$ с лигандом (231), как катализатора, при окислении циклогексена удивительно похоже на поведение подобных комплексов $Mn(II)$, $Co(II)$, $Cu(II)$, что свидетельствует об общности механизма их действия.

Изучено влияние добавок $H_2^{18}O$ (меченной на 98%) на реакцию эпексидирования подозилбензолом циклогексена в присутствии двухядерного комплекса цинка. Установлено, что эпексидный кислород содержал 87% изотопа ^{18}O . Этот факт укладывается в выше изложенную схему активации подозилбензола, согласно которой нуклеофильный агент — $H_2^{18}O$ индуцирует гетеролиз связи $I=O$ по типу (226), образуя гидропероксидный интермедиат (233):



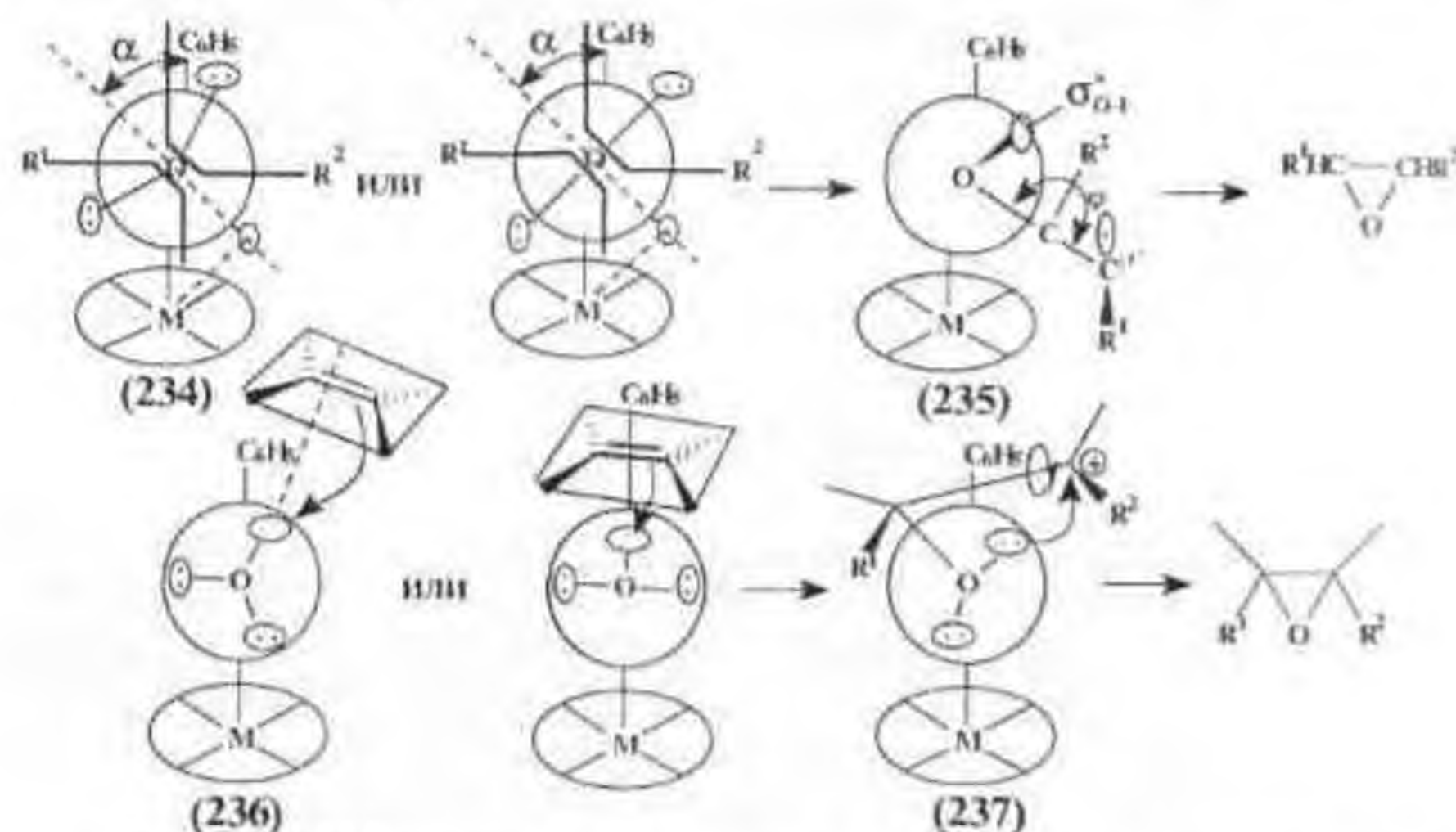
Изучена возможность использования в качестве катализатора порфиринового комплекса такого металла, как $Al(III)$ ³²⁶. Установлено, что он также катализирует исследуемую реакцию, хотя и значительно менее эффективно, чем подобный комплекс железа. Отношение обоих комплексов к цис- и транс-стильбенам очень похоже — цис-стильбен значительно активнее транс-изомера, и при окислении первого образуется в основном цис-стильбен-оксид.

По данным³³⁶ в системе PhIO-тетрафенилпорфирилат $Fe(III)$ скорости окисления цис- и транс-циклододецен-ов относятся как 8,92:1, цис-стильбен окисляется с выходом соответствующего оксида 77%, а транс-стильбен практически не окисляется. Степень цис-/транс-селективности является чувствительной функцией заместителей на периферии порфирина.

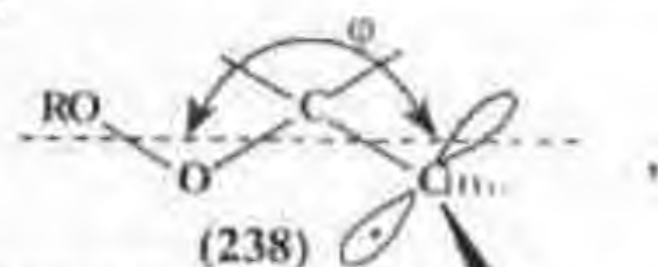
Высокая цис-селективность и стереоспецифичность характерна также для эпексидирующей системы $Mn(III)$ -сален-PhIO¹. Электроноакцепторные заместители в лигандах и добавки азотистых оснований (пиридина, N-оксида пиридина) повышают стереоселективность. В то же время, описанная выше Ni-цикламная система³³⁷ в противовес Fe-порфириновым комплексам про-

являет транс-селективность и весьма умеренную стереоспецифичность. Как *цис*- β -метилстирол, так и *цис*-стильбен образуют смеси изомеров эпоксидов, подобно тому, что наблюдается при использовании в качестве катализаторов некоторых простых солей и порфиринов Mn(III).

Рассмотрим вероятные модели радикального и гетеролитического механизмов окисления. *Цис*-/*транс*-селективность в изучаемых реакциях в основном определяется направлением координаты сближения перекрывающихся орбиталей реагентов и геометрией окружения электрофильного центра. Немаловажную роль при этом, по-видимому, играет и траектория перемещения отдельных фрагментов субстрата в ПС, определяющая возможность обращения конфигурации исходного алкена при радикальном (234) и гетеролитическом (236) механизмах (взгляд наблюдателя в моделях направлен от кислорода к иоду).



В случае (234) атака алкена вероятно направлена на $\sigma^*_{\text{O-O-I}}$ с последующим перекрыванием одноэлектронной орбитали кислорода с π -орбиталью алкена. Далее образуется β -оксиалкильный радикал (235) типа β -пероксиалкильного (238):

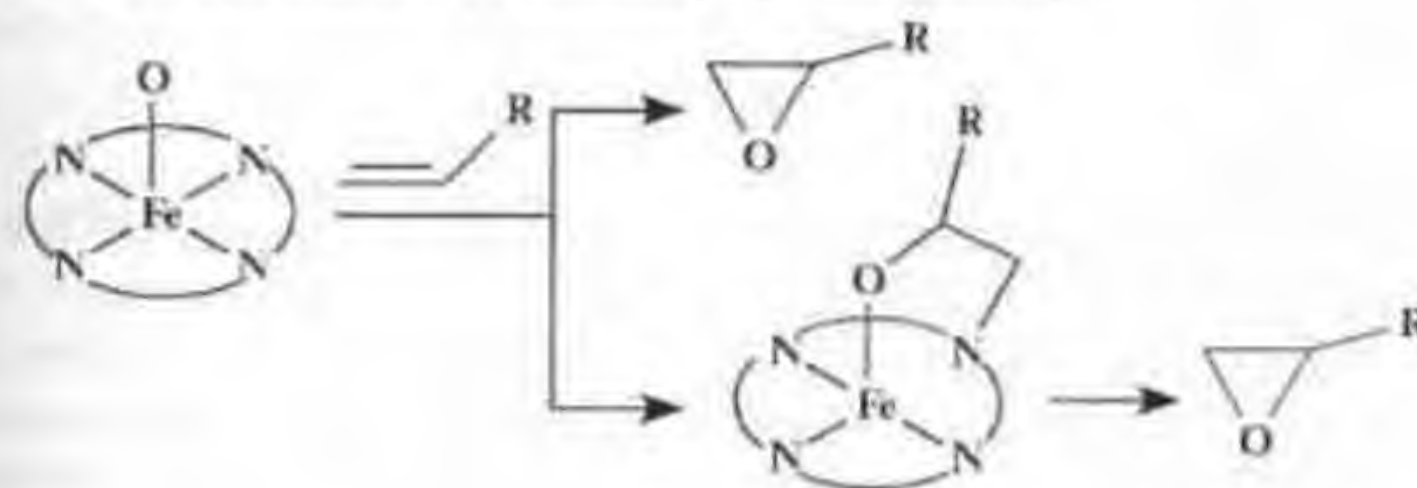


необходимым условием замыкания эпоксидного цикла в котором является близкое к 180° значение ϕ ^{34,339}.

Если электронная конфигурация атома кислорода такова, что конформация (234) скошена ($\alpha > 0^\circ$), то очевидно проявление транс-селективности.

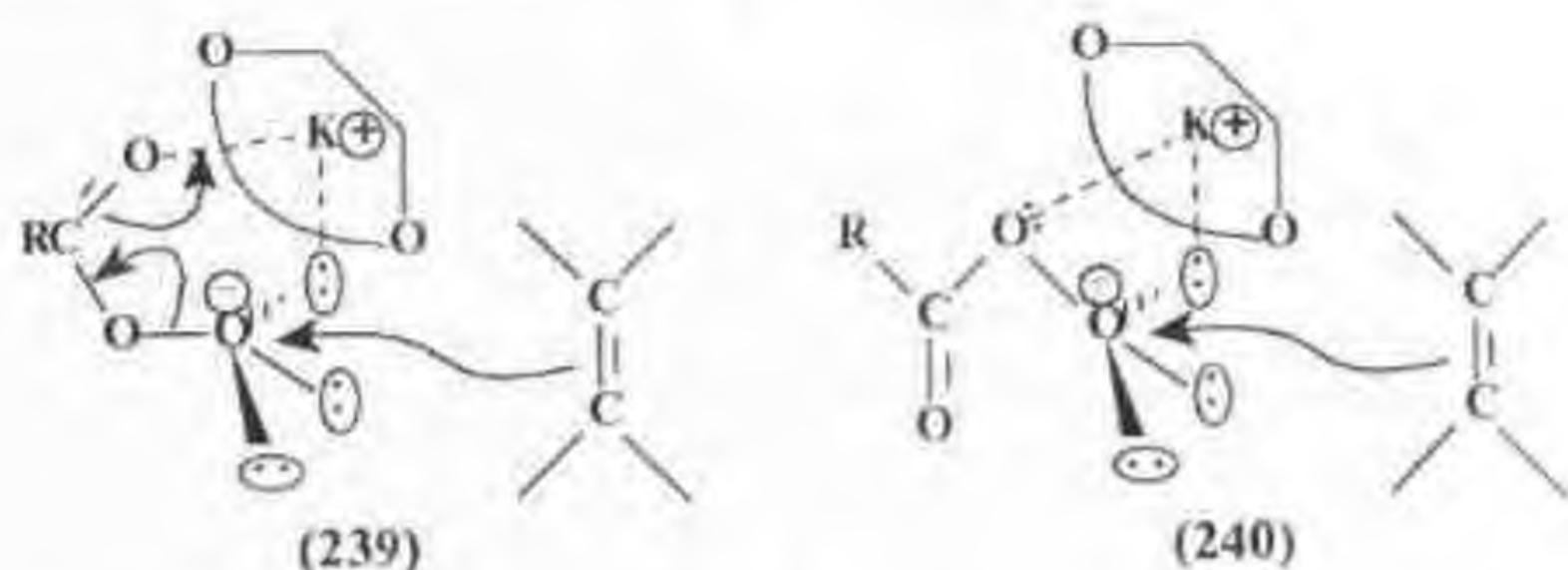
В условиях же гетеролитического механизма (236) атака π -орбитали алкена направлена на вакантную орбиталь кислорода перпендикулярно или под углом, близким к 90° по отношению к плоскости гетероциклических лигандов. В этом случае более выгодной будет направленность 1,2-заместителей алкена во внешнюю сферу ПС, вследствие чего проявляется *цис*-селективность. Такой механизм связан с минимальными перемещениями в углеродном скелете и может развиваться по "синхронному" сценарию с высокой степенью стереоспецифичности, хотя он и не исключает образование открытого карбокатиона (237) с обращением конфигурации.

Гетеролитический механизм реализуется, по-видимому, при эпексидировании терминальных 1-алкенов, 1,1-дизамещенных алкенов и стирола^{340,341}. Стерическая доступность концевой атома углерода обуславливает возможность обратимого N-алкилирования гемина:



8.2. Пероксикислоты

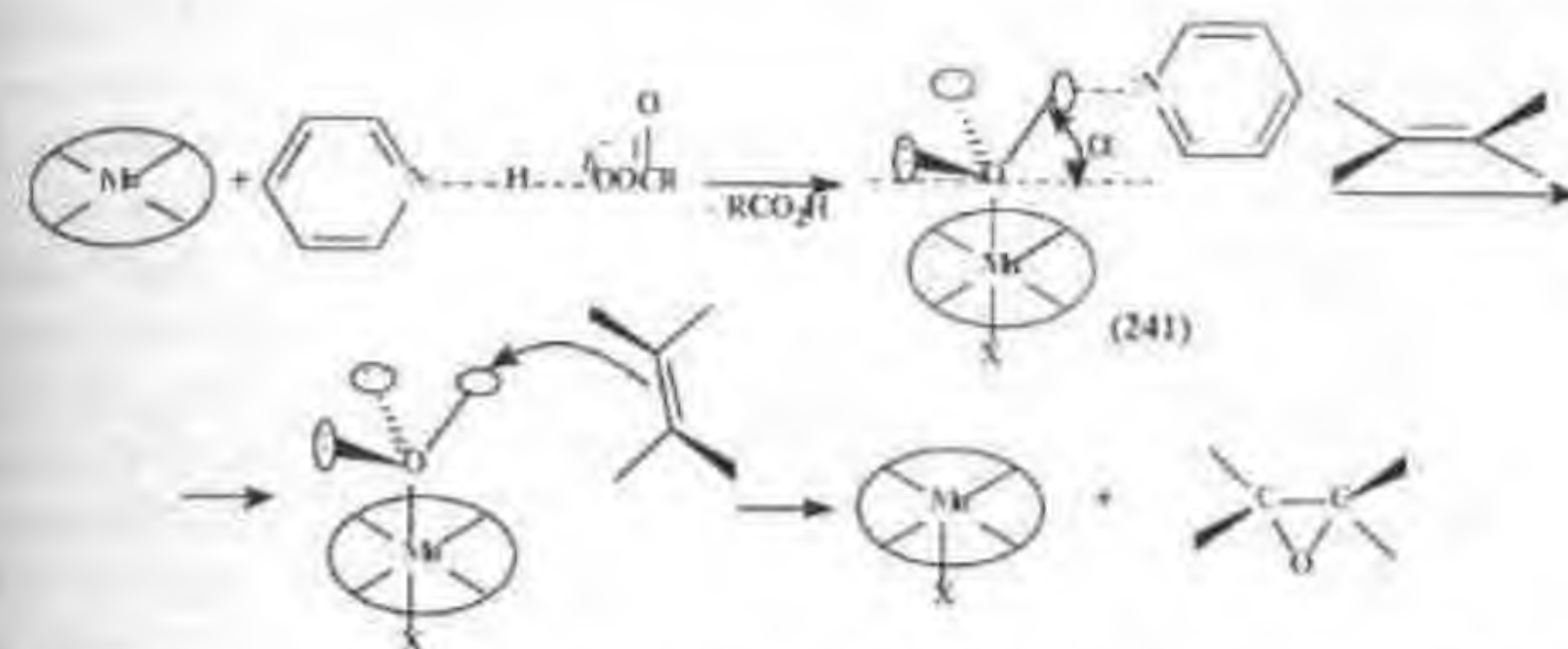
Пероксикислоты являются сильнейшими донорами активного кислорода и, как показано ранее^{5,8}, важным условием передачи его алкену является стабилизация нуклеофугной группы — аниона соответствующей кислоты. Последний связывается с протоном внутримолекулярно или за счет координации с внешней Н-кислотой. Ассоциация пероксикислоты с основанием снижает её эпексидирующую способность. Тем не менее, эпексидирование алкенов в условиях непосредственного ацилирования супероксида калия хлорангидридами кислот с применением катализатора межфазного переноса^{342,344}, представляется нами как результат взаимодействия субстрата с солью пероксикислоты^{7,8}, в которой катион заключен в полость краун-эфира. При этом в стадии передачи активного кислорода оказывается неизбежным взаимодействие уходящих аниона и катиона по типу (239) или (240):



Такой механизм может служить прообразом двухцентровой координации пероксикислоты с центральным атомом порфириновых комплексов металлов и их аналогов.

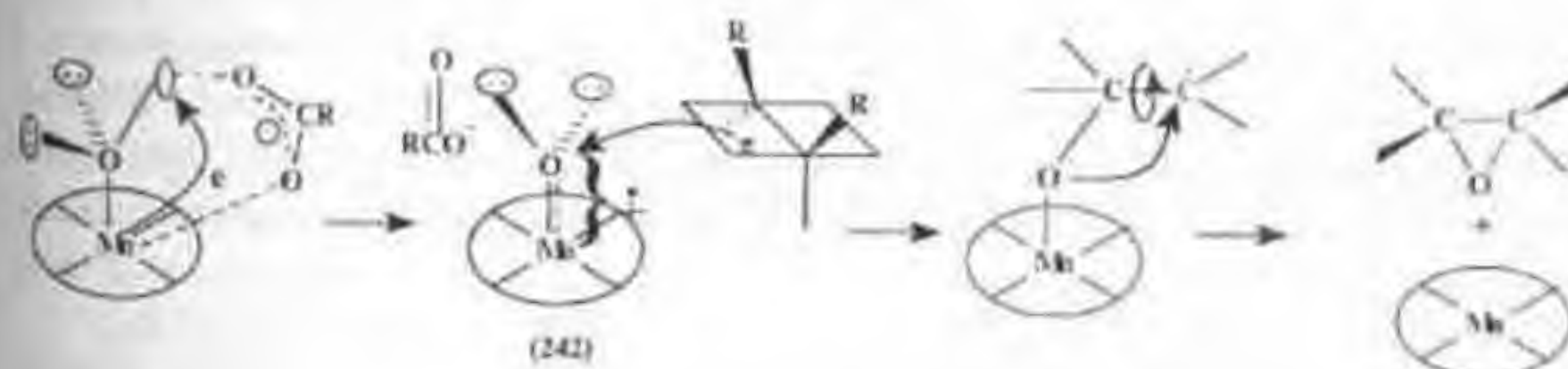
В работе³⁴⁵ показано, что МХПБК образует с порфиринами марганца в зависимости от условий два типа интермедиатов-окислителей, отличающихся характером распределения электронной плотности, в частности – стабилизацией электрофильных центров, и, в конечном счёте, различными эпоксилирующими способностями.

Обработка порфирина марганца смесью 1,2 экв. МХПБК в хлористом метиле и 2 экв. метанольного раствора (CH₃)₄NOH при –78°С (то есть фактически солью R₄N⁺ OOCOR) приводила к образованию продукта окисления, не дающего сигнала ЭПР и обладающего очень сильными эпоксилирующими способностями. Его действие на цис- и транс-β-метилстирол характеризовалось довольно высокой степенью стереоспецифичности. Добавки азотистого основания – пиридина – значительно ускоряли реакцию и повышали её стереоспецифичность. По-видимому, в таких условиях ацилпероксианион (RCO₂⁻) передаёт активный кислород центральному атому, образуя лабильный оксеноид типа (241), стабилизируемый за счёт ассоциации с основанием Льюиса (RCO₂⁻, NR₃, ROH) и глубокого охлаждения. Азотистые основания – пиридин и его аналоги оказываются более эффективными в этом плане, чем метанол или азидной кислоты, спаренный с объёмным противоионом – катионом катализатора межфазного переноса (N⁺R₄). Более того, азотистые гетероциклы способны обеспечить мягкий основной катализ (=N:·····H-δ-OOCOR) на стадии передачи активного кислорода⁴³. Не исключена также их возможность включаться в комплексообразование в качестве аксиального лиганда X порфирина металла, оптимизирующего функцию последнего в качестве переносчика кислорода^{334,346}.



Окисление порфирина в тех же условиях при температуре, близкой к 0°С, отличалось образованием окисленной формы другого типа, обнаруживающей в ЭПР-спектре неспаренный электрон и эпоксилирующей цис-β-метилстирол по радикальному механизму. В качестве основного продукта реакции выделен транс-эпоксид. Транс-β-метилстирол в этом случае практически не окисляется.

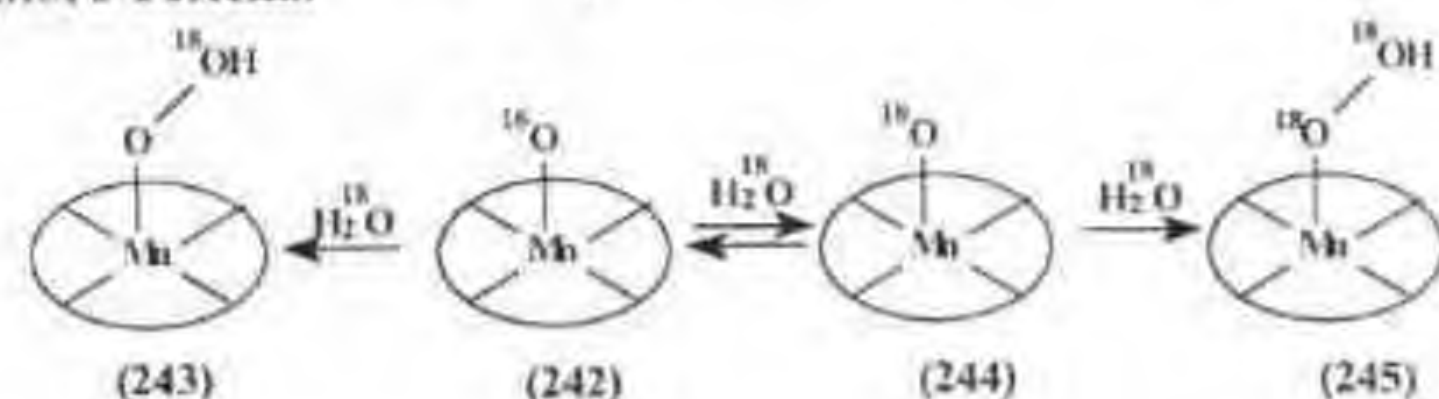
Эти данные позволяют сделать вывод, что при T=0°С и выше образующийся первоначально оксеноид типа (241) стабилизируется, по-видимому, за счёт приёма неспаренного электрона металла (242), что изменяет стереоэлектронные условия взаимодействия с алкеном. Боковая атака последнего развивается параллельно плоскости порфиринового цикла, на что оказывается способным лишь цис-алкен. Образующий при этом открытый радикальный интермедиат приобретает в соответствии с принципом Кертиса-Гаммета, главным образом, транс-конформацию, что и объясняет превращение цис-алкена преимущественно в транс-эпоксид.



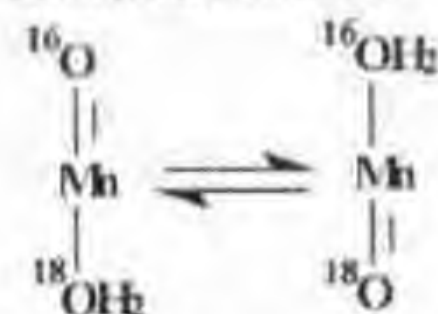
В конкуренции с меченой водой (H₂¹⁸O) действие пиридина значительно эффективнее – при окислении цис-β-метилстирола соотношение цис-/транс-эпоксидов составляет 2,1, изотопный обмен при этом не происходит. В отсутствие же пиридина это соотношение складывается в пользу транс-изомера.

ра эпоксида и составляет 0,35, однако цис-изомер обогащен ^{18}O на 39%, а транс-изомер на 6%.

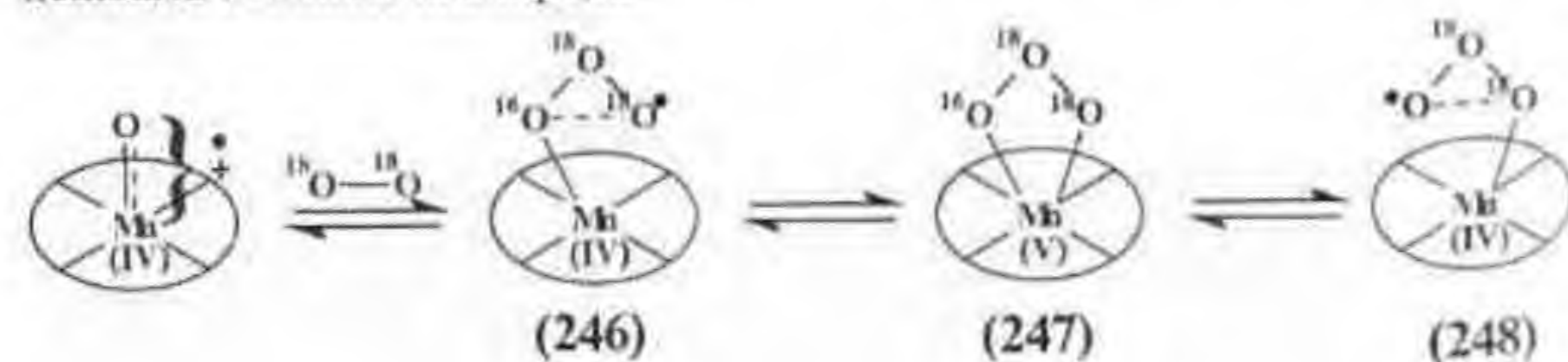
По-видимому, на фоне сравнительно медленно осуществляющегося изотопного обмена:



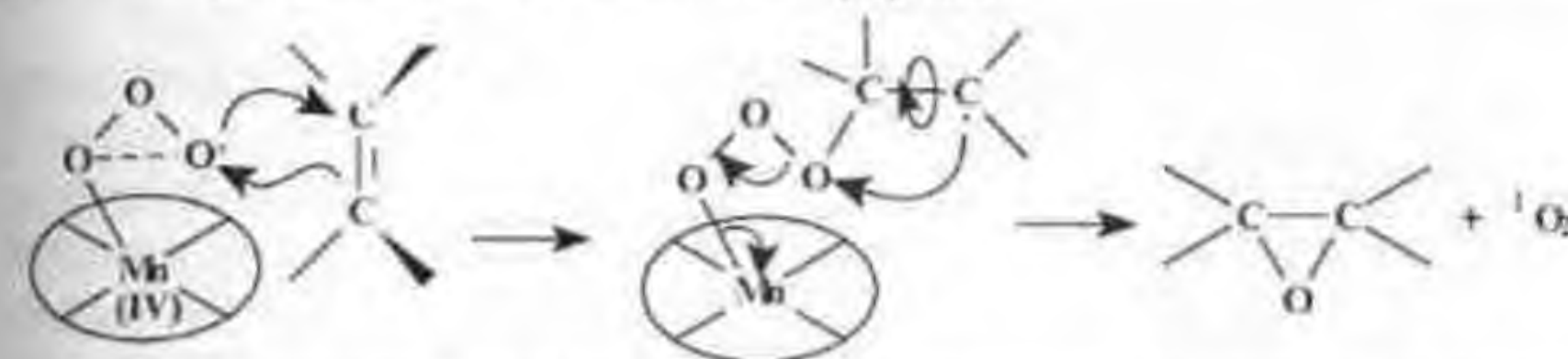
реализуется два механизма эпексидирования с участием всех четырех эпексидирующих интермедиатов (242)–(245). В случаях (243), (245) по аналогии (233) реакция протекает стереоспецифично, что обуславливает сравнительно высокий процент меченого цис-эпоксида. Что касается механизма изотопного обмена (242) ↔ (244), вероятная его схема представлена в работе³⁴⁷. Суть его заключается в том, что молекула воды, как аксиальный лиганд, может вступить в обменное взаимодействие:



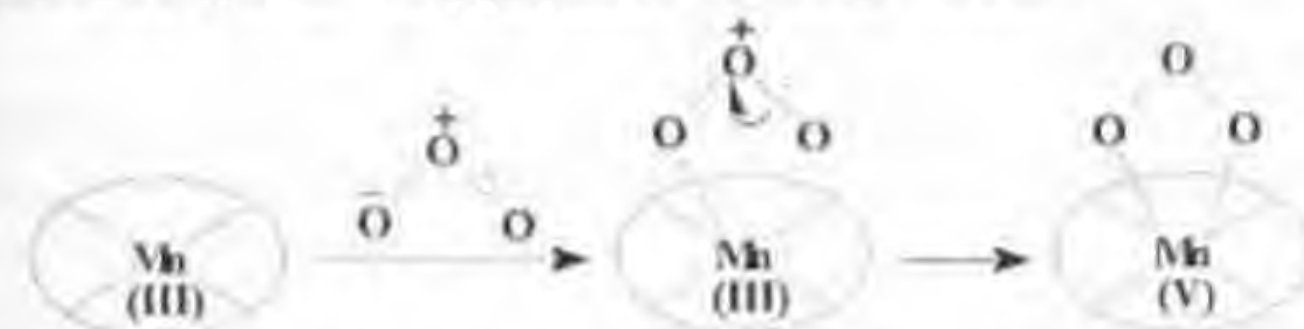
О возможности проявления оксометаллопорфирином радикального характера свидетельствуют результаты эпексидирования с участием триплетного кислорода. $^3\text{O}_2$ интенсифицирует процесс эпексидирования – выход эпоксида повышается. Окисление циклооктена в присутствии $^{18}\text{O}_2$ привело к образованию эпоксида, меченого на 49%, что указывает на образование в реакции такого эпексидирующего интермедиата, в котором атака на меченый и не меченый активный кислород равновероятна. В частности представляется возможным образование триоксида марганца (247) с двумя равноценными атомами кислорода.



Однако участие (247) в реакции эпексидирования привело бы к молекулярному стереоспецифичному эпексидированию, к тому же атака на терминальные атомы кислорода (на $\sigma_{\text{тер}}^* \text{O-O}$) в (247) ещё в большей степени затруднена, чем в (242). Как показали же экспериментальные данные³⁴⁵, в присутствии $^3\text{O}_2$ становится возможным эпексидирование транс-β-метилстирола, а при окислении соответствующего цис-алкена, возрастает выход транс-эпоксида. Из этого следует, что реакция нестереоспецифична, и в образующемся качественно новом радикальном эпексидирующем агенте электрофильный центр отличается большей пространственной доступностью, чем в (242). Можно предположить, что в качестве эпексидирующих интермедиатов выступают марганецтриоксидные радикалы (246), (248) типа озонидов металлов (см. п. 9.1.). Не исключено, что их образование на основе (247) способна индуцировать атака алкена на $\sigma_{\text{тер}}^* \text{Mn-O}^*$



В свете изложенных представлений получает объяснение эпексидирование алкенов в системе "порфирилат металла – озон":



В работе³³⁴ показано, что генерируемый при -42°C в присутствии МХПБК оксо-железопорфирин образует π-комплекс с циклооктеном, фиксируемый спектроскопически и легко разрушаемый на исходные компоненты при повышении температуры или обработке иодом. Обнаруживаемый комплекс сравнительно медленно распадается с образованием оксирана.

Стадия образования оксеном π-комплекса сопряжена с конкурентными ассоциативными процессами. Так, циклооктен окисляется легче, чем стирол, однако добавки стирола замедляют образование оксида циклооктена. Выход последнего (37%), тем не менее, превышает выход оксида стирола (17%). В присутствии имидазола или метанола π-комплекс быстро распадается с образованием исключительно оксида циклооктена. По-видимому, координация оксеноида с имидазолом или метанолом – более мягкими основаниями,

чем RCO_2 – препятствует превращению его в парамагнитный комплекс и способствует concertedному механизму эпексидирования.

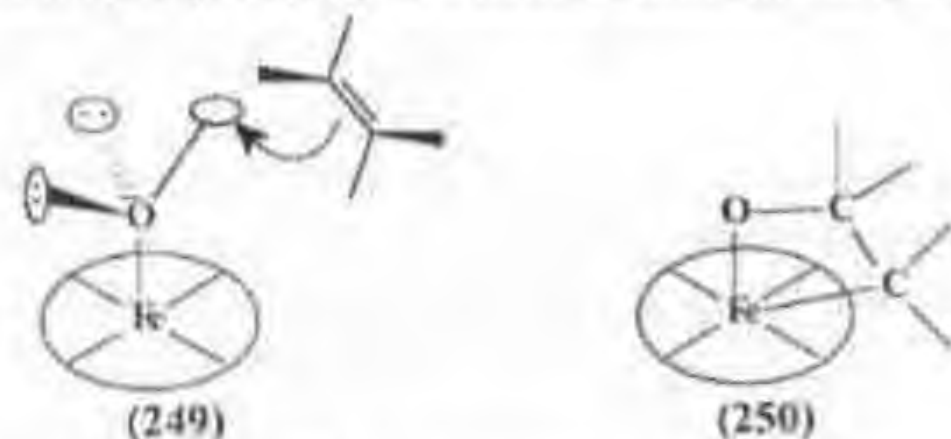
Авторы³²⁵ полагают, что имидазол и метанол участвуют в аксиальной координации с железом, ускоряя тем самым реакцию и способствуя выходу эпексида из координационной сферы металла по мере его образования. В этой связи отметим, что в идеальной природной системе – гемоглобине – одну из двух аксиальных позиций в порфиринае железа занимает имидазольное кольцо аминокислоты гистидина. По-видимому, имидазольный цикл наилучшим образом соответствует стереоэлектронным условиям координации с порфиринами металлов и стабилизирует оптимальное валентное состояние центрального атома для переноса кислорода субстрату.

Специфическое влияние имидазола показано в ряде других работ^{324,346}, причём отмечается, что введение метильной группы во второе положение лишает его промотирующих свойств³²⁴.

В качестве терминального донора кислорода использован также монопероксифталат магния в виде водного раствора³⁴⁸. В этом случае требуется катализатор межфазного переноса – соль тетраалкиламмония, транспортирующий ацилпероксиданион в органическую фазу. Однако в стадии передачи активного кислорода металлу, по-видимому, более предпочтительно участие ассоциата пероксикислоты с пиридином или 4-метилпиридином, что объясняет их каталитическое влияние на реакцию.

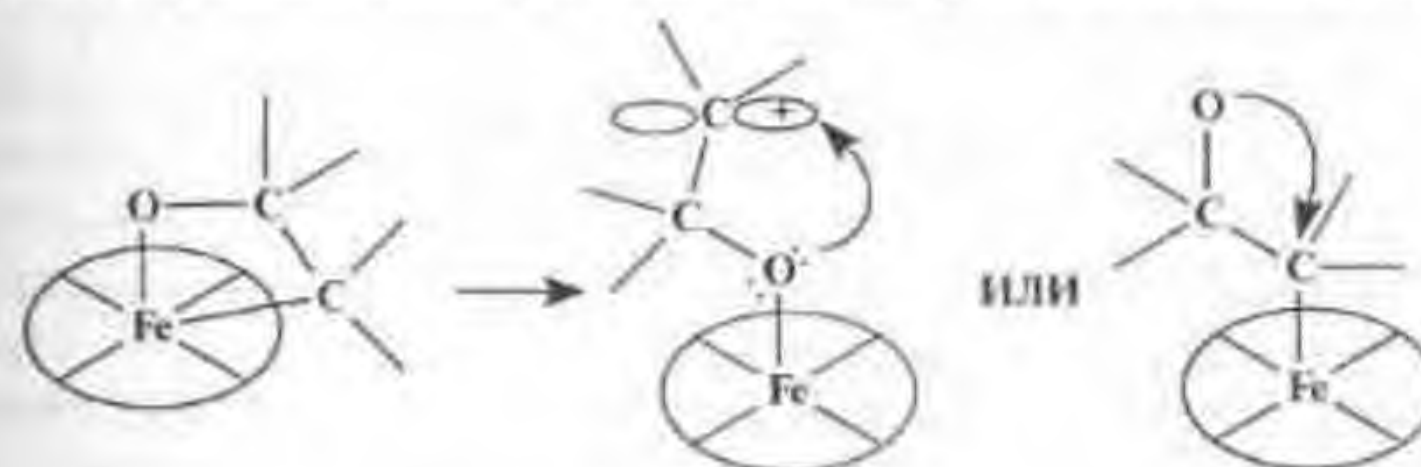
Как уже отмечалось, не исключено благоприятствующее влияние на процесс и аксиальной координации азотистого основания.

В качестве возможного аддукта оксенонда с алкеном рассматривается не только π -комплекс (249), но и оксаметаллоцикл (250)^{3,325,349}.



Как следует из обзора³⁴⁹, аргументов против возможного циклоприсоединения алкена к оксаметаллопорфиру (согласованного или несогласованного) значительно больше, чем за образование металлооксстанов типа (250). Прежде всего, это обусловлено тем, что оксаметаллокомплексы или близкие к ним по механизму действия эпексидирующие интермедиаты функционируют в условиях жёстких пространственных ограничений матрицы лигандов. В ряде случаев к электронодефицитному центру окислителя мо-

жет приблизиться лишь терминальная олефиновая связь^{349,350}. Кроме того, образование и трансформация (250) в эпексид связана с большими пространственными перемещениями, что делает их энергетически невыгодными:



8.3. Гипохлорит натрия

Порфиринаы марганца и железа^{335,352}, а также комплексы металлов с органическими лигандами, например, производные салена – N,N^1 -бис(салицилиденамино)этана^{353,354}, выступают в качестве переносчиков активного кислорода гипохлорита натрия.

Рассмотрим подробнее некоторые кинетические и стереохимические данные, касающиеся эпексидирующей системы этого типа.

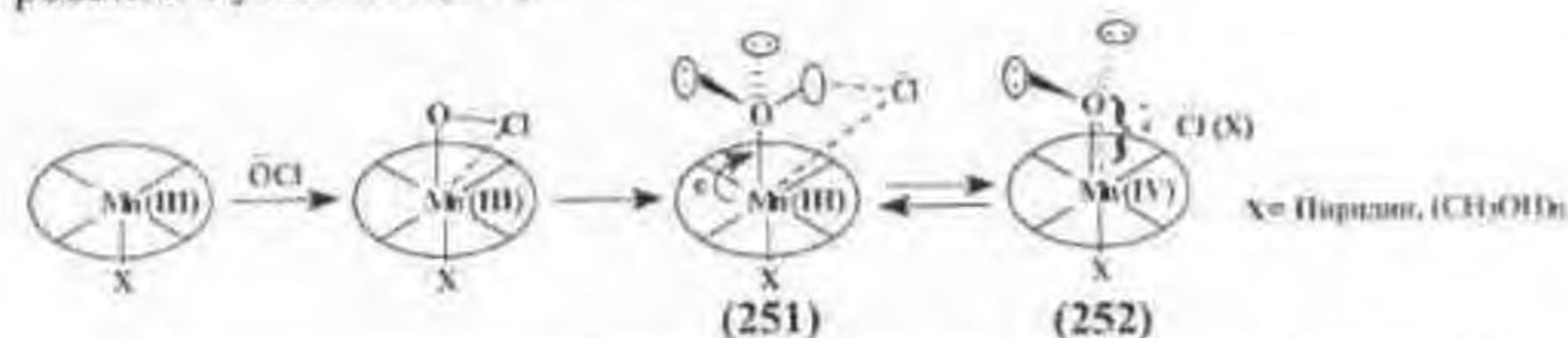
Кинетика эпексидирования алкенов и, в частности, стирола ацетатом мезо-(тетрафенилпорфирина) марганца и NaOCl в двухфазной системе в присутствии катализатора межфазного переноса (бензилтриэтиламмоний хлорида) очень сложна³⁵¹. Истинно химические закономерности маскируются физико-химическими процессами, в частности, скорость реакции во многом определяется растворимостью компонентов и pH раствора. Сложность процесса усугубляется способностью катализатора димеризоваться путем образования кислородного мостика (Mn-O-Mn) и превращаться в неактивную форму, причем степень димеризации зависит от активности алкена. Кроме того, эпексидирующий интермедиат способен передавать активный кислород не только алкenu, но и другим нуклеофилам, например, NaOCl . Особенно эффективно влияние на образование и разложение некоего эпексидирующего интермедиата оказывает пиридин и его гомологи, что согласуется с данными об основном катализе реакций подобного типа^{6,7,41}.

Алкен, ассоциируясь с эпексидирующим агентом, стабилизирует его и препятствует спонтанному разложению. Скорость эпексидирования в присутствии основания существенно возрастает. Эти данные обнаруживают аналогично с ингибирующим влиянием алкена на разложение пероксикислот^{5,8}.

Благоприятствующее влияние азотистых оснований (пиридина, N -метилимидазола и др.) на каталитическую систему " NaOCl – порфиринат Mn(III) "

как и в случае подобных систем с другими терминальными окислителями, отмечается в многочисленных работах³. В частности, при эпексидировании цис-стильбена³⁵⁵ добавки пиридина значительно повышают стереоспецифичность — соотношение цис-/транс-эпоксидов увеличивается с (35:65) до (94:6).

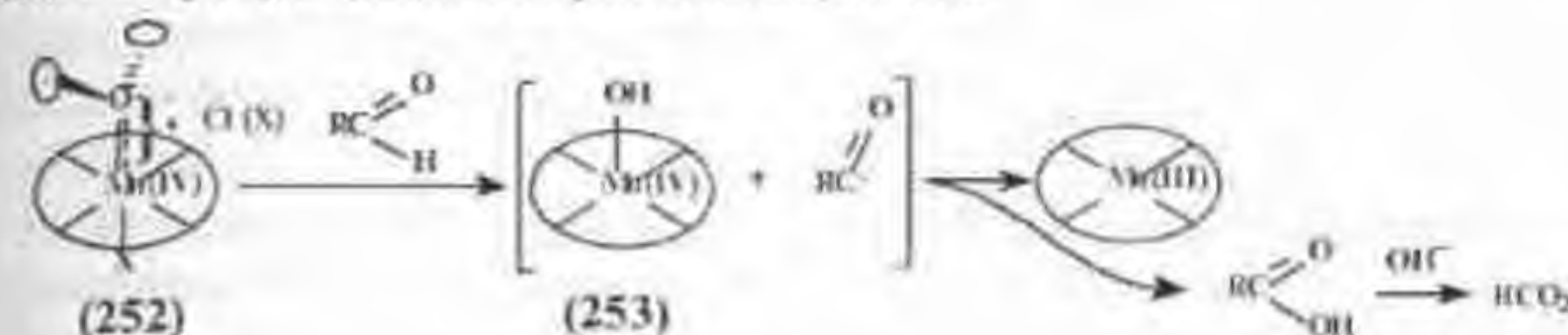
Метанол и другие спирты также оказывают стабилизирующее действие на промежуточный эпексидирующий интермедиат, что показано спектроскопически³⁵⁴. Кроме того, спирты улучшают растворимость катализатора, ускоряя тем самым процесс. Как видно, по ряду кинетических признаков образующийся в условиях использования NaOCl ³⁵¹ оксометаллокомплекс обнаруживает общие черты с интермедиатом, продуцируемым пероксикислотой. Можно предположить, что поскольку уходящий на стадии передачи атома кислорода металлу анион хлора представляет собой значительно более стабильную частицу, чем RCO_2^- , оксенонид (251) и его изоэлектронный аналог (252) являются кинетически более самостоятельными и менее устойчивыми. Замена аниона хлора, как ассоциированного иона, на мягкие основания — пиридин, метанол или алкен — стабилизирует оксенонид и способствует повышению вклада гетеролитического механизма эпексидирования с участием (251)



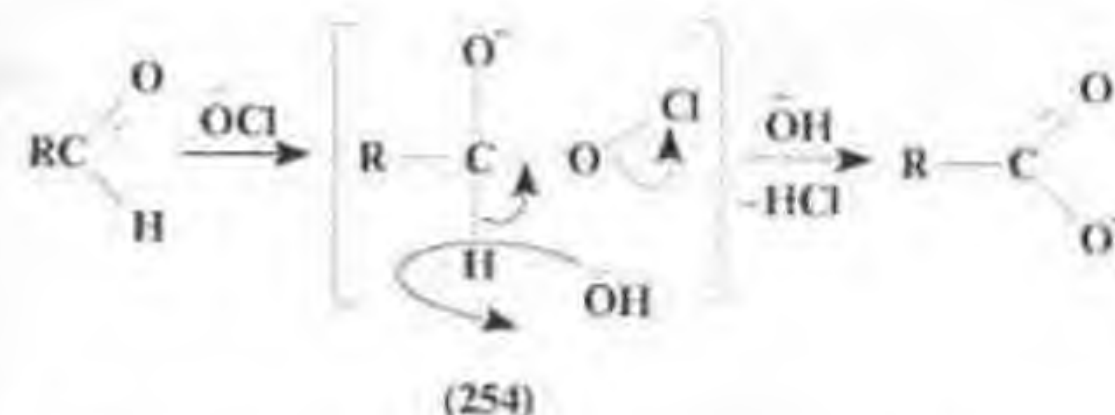
Установлено, что стирол эпексидируется легче, чем циклогексен и циклооктен. Отчасти это может быть объяснено большей стерической доступностью концевой олефиновой связи. Вместе с тем, оказалось, что в присутствии стирола повышается скорость эпексидирования и алифатических алкенов. Наличие индукционного периода в расходе стирола позволило предположить, что содействие реакции эпексидирования оказывает не сам стирол, а продукт его превращения — соответствующий эпексид или продукт его перегруппировки (фенилацетальдегид). Это предположение было подтверждено тем, что такое же влияние на реакцию эпексидирования оказывают добавки бензальдегида, хотя последний в исследуемых условиях окисляется медленно. Добавки нафтола и 2-нитрозо-нафтола полностью блокировали эпексидирование.

Авторы³⁶¹ полагают, что роль альдегида заключается в передаче атома водорода эпексидирующему интермедиату (252) с образованием соответствующего гидроксипроизводного металла (253). Развивая эту мысль, можно

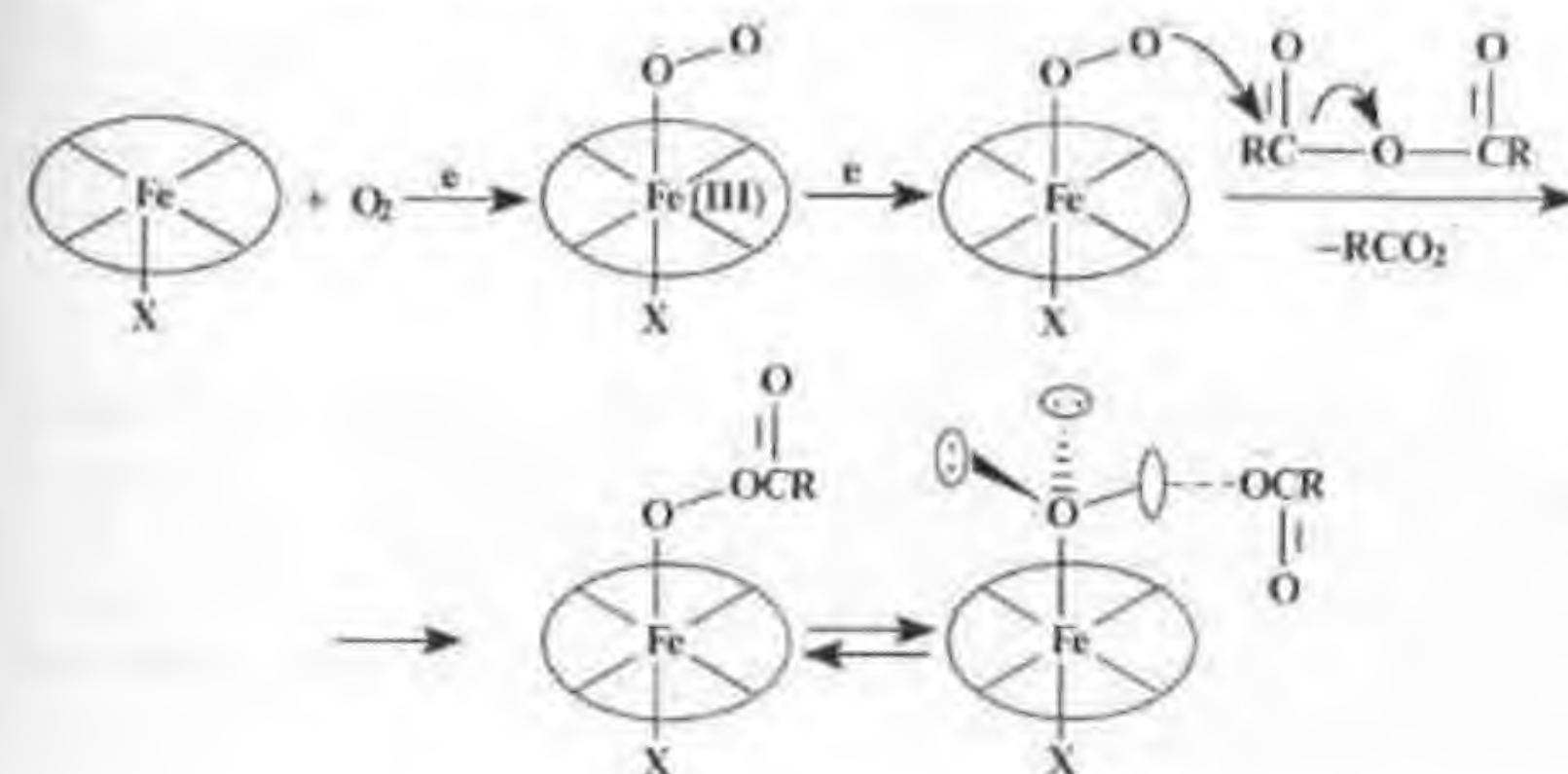
сделать вывод, что в смеси с олефином альдегид, как более легко окисляющийся компонент, модифицирует эпексидирующий интермедиат за счет собственного превращения в карбоксилат-анион:



Отметим, однако, что последний может также продуцироваться в реакционной среде в результате прямого окисления альдегида гипохлорит-анионом

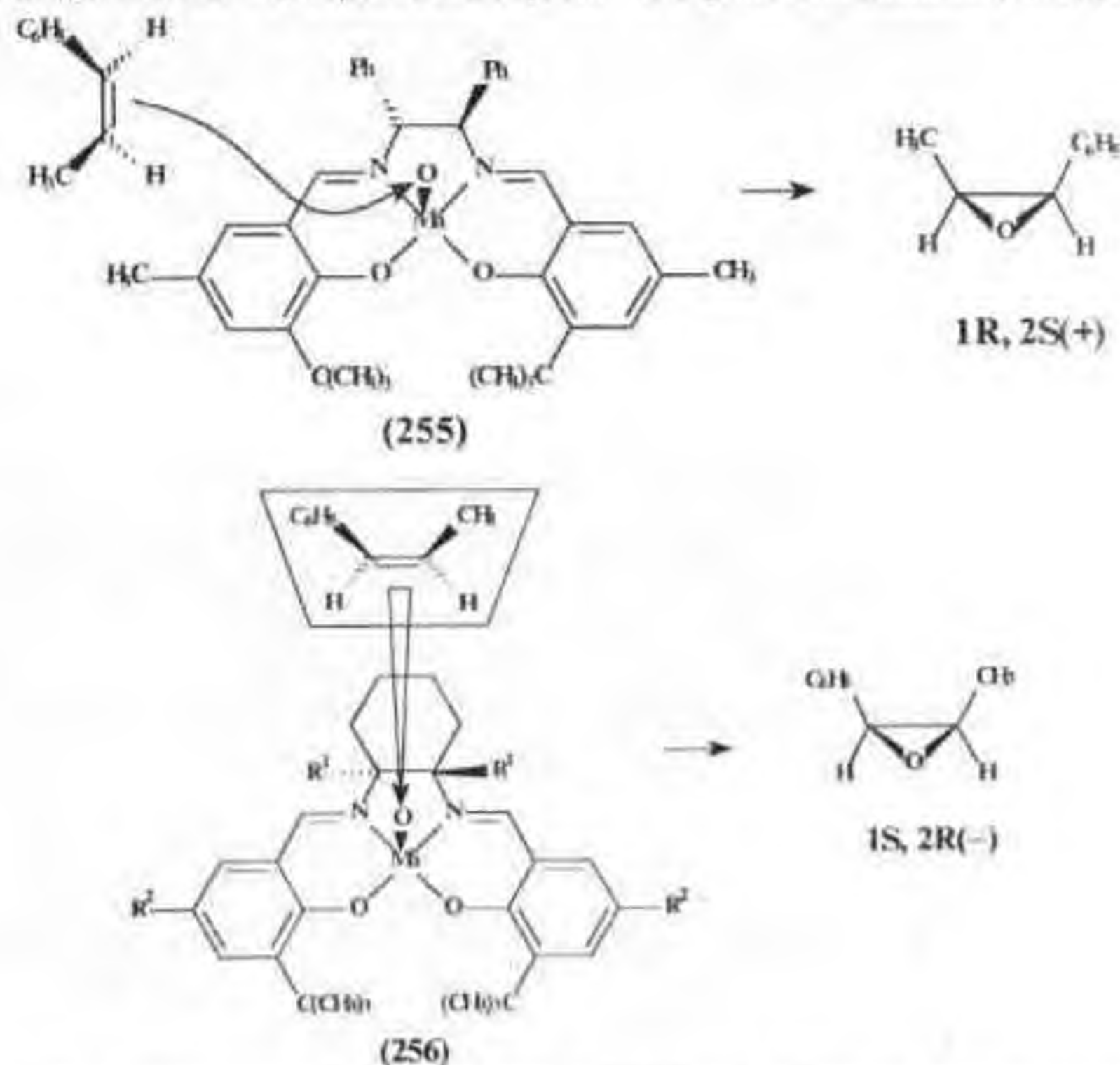


Анион RCO_2^- , вероятно, включается в стадию образования и стабилизации эпексидирующего интермедиата, замещая анион хлора и воспроизводя условия, возникающие при использовании в качестве терминального окислителя пероксикислоты. Эффективность RCO_2^- в качестве противоиона оксокомплекса подтверждается примером эпексидирования алкенов кислородом воздуха в присутствии порфирина железа, донора двух электронов и ацилирующего агента — ангидрида карбоновой кислоты³⁶⁶:



В качестве модели для расшифровки стереохимических закономерностей исследуемой реакции может служить эпексидирование ряда *цис*-олефинов в системе $Mn(III)$ -сален- $NaOCl$ ^{353,354}, протекающее по менее разветвленной схеме. Об активности образующегося в этих условиях промежуточного интермедиата свидетельствует факт эпексидирования эфира α,β -ненасыщенной кислоты – *цис*-метил-3-фенилпропеноата.

Стереохимический контроль, в частности, конфигурация (*R,S*) атомов углерода эпексидного цикла, позволили выявить условия доминирующей атаки алкена – *цис*- β -метилстирола – в случае комплексов (255), (256):

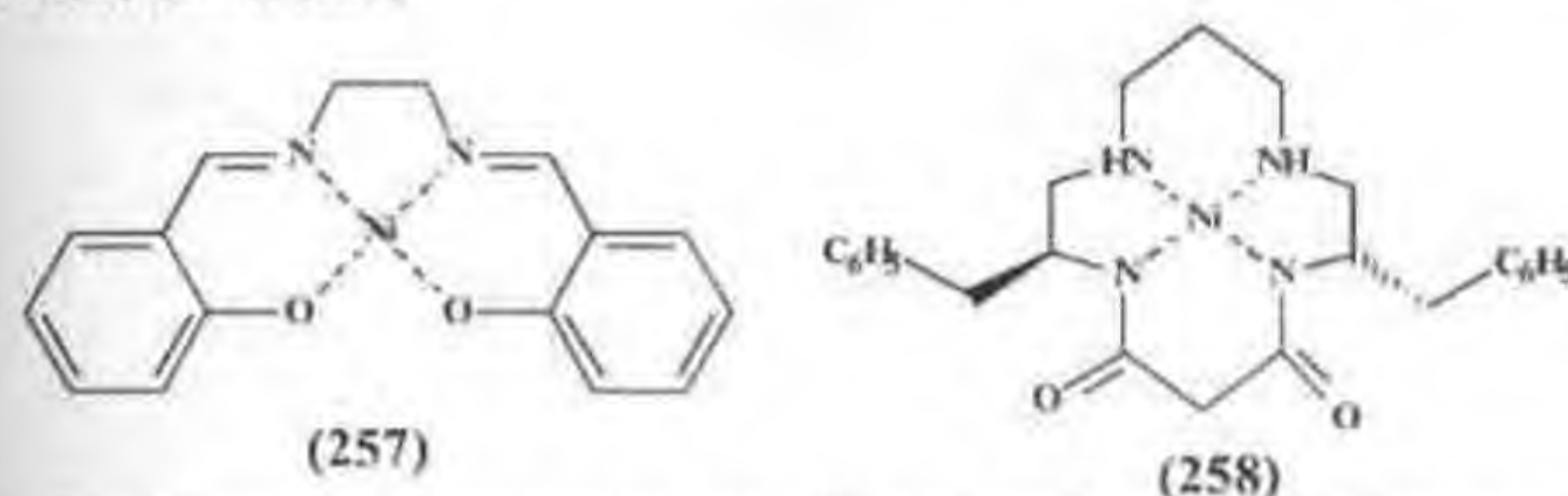


Цис-селективность указанных комплексов является результатом боковой (относительно оси $Mn-O$) атаки алкена на кислород, скользящей параллельно плоскости лигандов. Варьирование заместителей R^1 , R^2 в (256) показало наиболее высокую энантиоселективность (92%) при $R^1=H$, $R^2=C(CH_3)_3$, определяя тем самым указанное направление атаки алкена в качестве доминирующего.

Цис-селективность и достаточно высокая стереоспецифичность наблюдалась при эпексидировании алкенов саленовыми комплексами марганца в сочетании с $NaOCl$ ³⁵⁴. *Цис*- β -метилстирол эпексидируется преимущественно с образованием *цис*-эпексидов – соотношение *цис*-/транс-эпексидов варьировалось в пределах 9:1-15:1. В то же время транс-алкены эпексидируются в этих условиях медленно и с очень низкой стереоспецифичностью.

Характерно, что выход и стереоспецифичность эпексидирования при повышении pH до 11,5 улучшаются, хотя начальная скорость реакции при этом уменьшается. При pH выше 10,5 практически не образуются продукты хлорирования алкенов. Надо полагать, что под влиянием щелочного агента уменьшается концентрация электроположительного хлора, донором которого является свободная $HOCl$.

В сравнении с выше приведенными данными необычные результаты получены при эпексидировании алкенов $NaOCl$ в сочетании с комплексами никеля(II) (257), (258)³⁵⁷



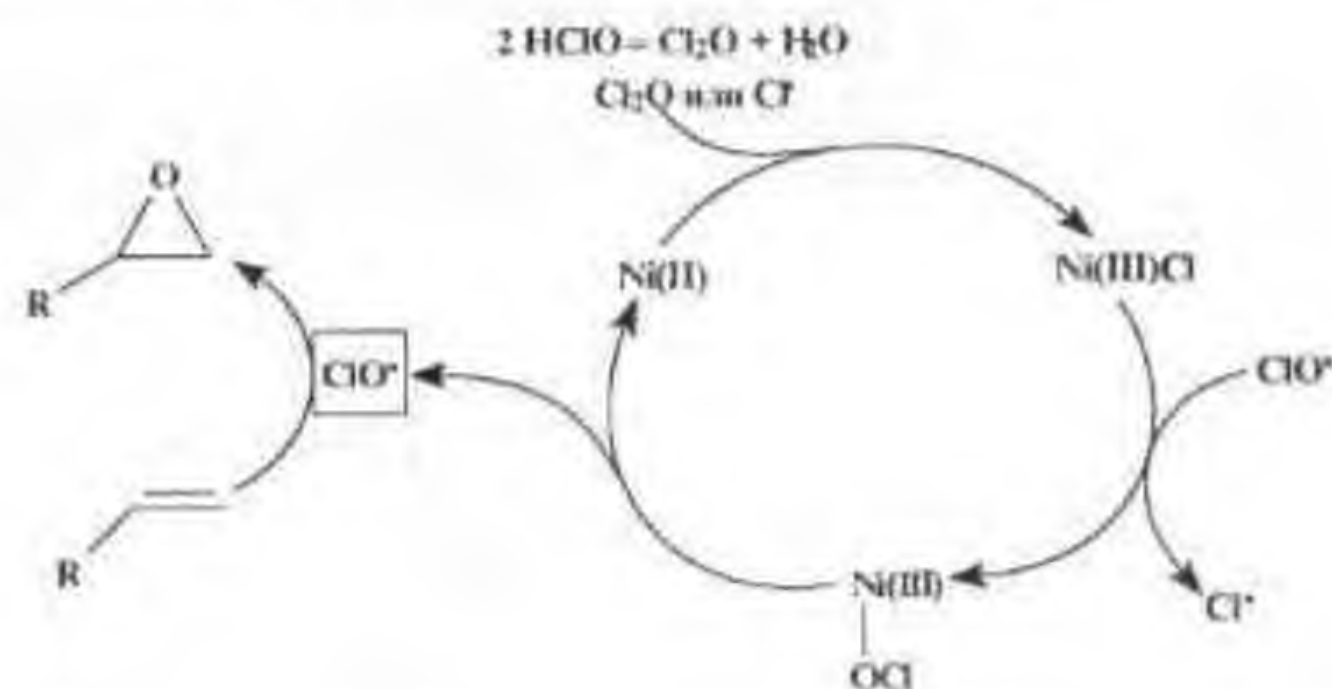
Эта система эпексидирует как *цис*-алкены (норборнен, циклогексен, *цис*-стильбен), так и транс- β -метилстирол. По ряду признаков определено, что реакция протекает в органической фазе и для ее реализации требуется присутствие свободной $HOCl$. В частности, в безводной среде при использовании $(C_4H_9)_4N^+ OCl^-$ в CH_2Cl_2 реакция не протекает, но при введении избытка бензойной кислоты эпексидирование осуществляется, хотя скорость процесса невелика. Реакцию катализируют также добавки салена, играющего, по мнению авторов³⁵⁷, роль слабой кислоты.

Подобно салену эффективно влияют на реакцию добавки *о*- и *п*-салицильдегидов. Основная побочная реакция – хлорирование алкена – при pH ниже 8 практически полностью подавляет эпексидирование.

Приведенные данные указывают на то, что механизм эпексидирования в системе комплекса никеля(II) существенным образом отличается от механизма реакции, катализируемой комплексами $Mn(III)$ и $Fe(III)$. В частности, эпексидирование транс-алкена свидетельствует против участия в реакции в качестве доминирующего эпексидирующего агента комплекса

оксо-никеля. Возможно это связано с его неустойчивостью, обусловленной тем, что атом никеля характеризуется в сравнении с Mn и Fe более полным электронным заполнением третьего слоя, и его квадратные комплексы, к которым относятся (257), (258), принимают как аксиальные лиганды (пиридин, воду, анионы и др.), так и атомарный кислород на более высокие гибридные орбитали.

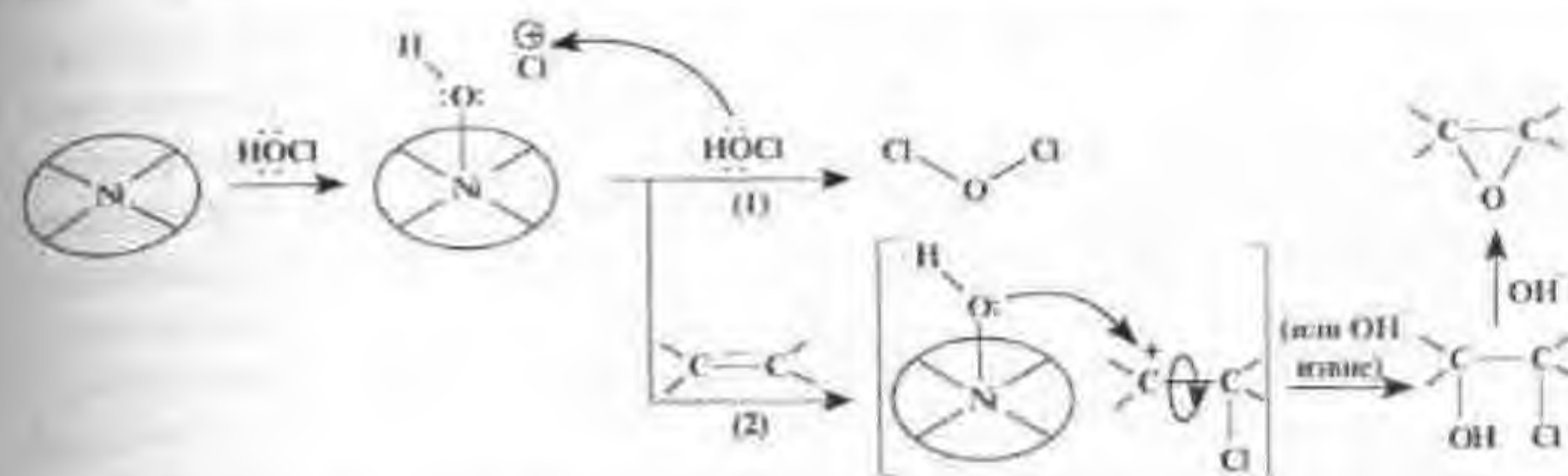
Общий вывод, сделанный в работе¹⁵⁷, заключается в том, что в качестве эпоксидирующего агента выступает кинетически самостоятельный радикал $\cdot\text{OCl}$, генерируемый комплексом $\text{Ni}^{\text{III}}\text{-OCl}$. В свою очередь, в образовании последнего может участвовать монооксид хлора:



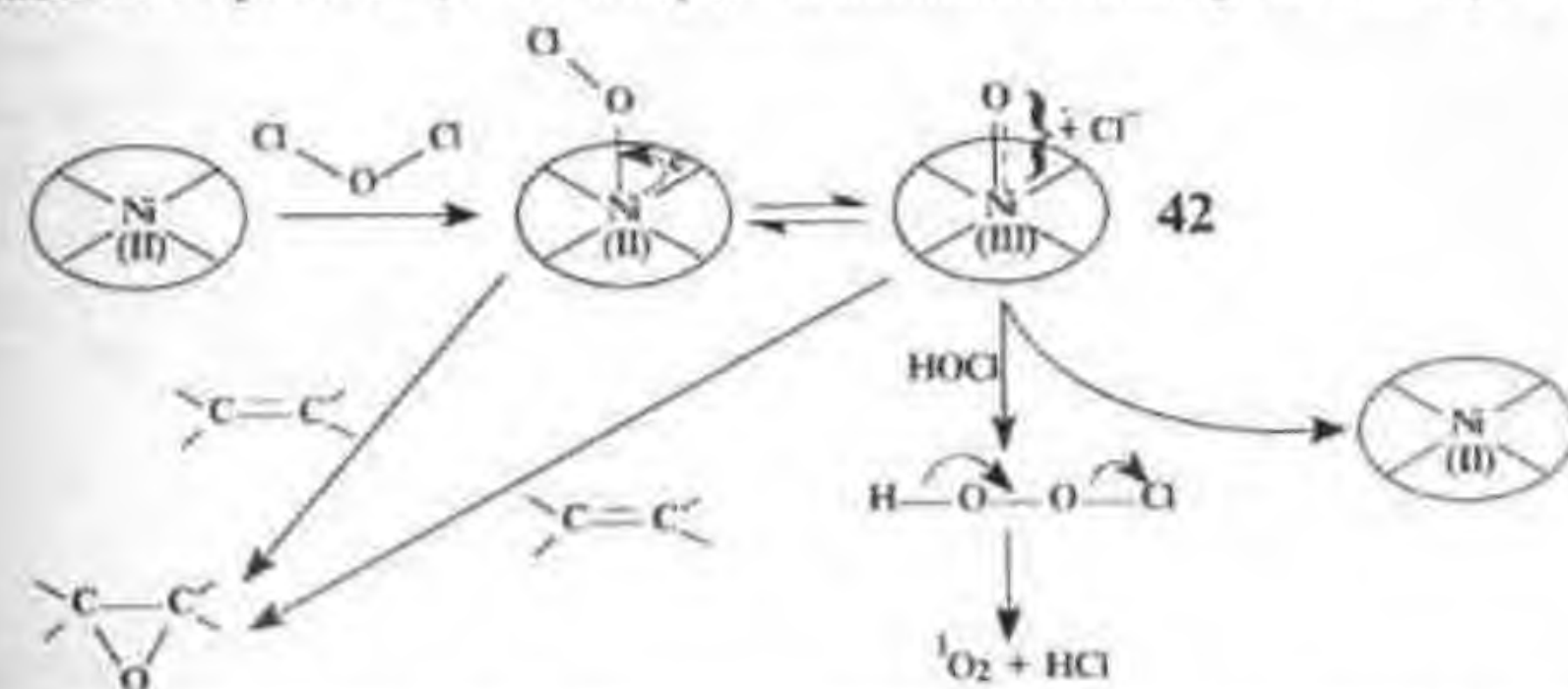
Авторы¹⁵⁷ указывают на необходимость более детального изучения возможности участия в реакции эпоксицирования радикала $\text{LNi}^{\text{II}}\text{-O}^\cdot$.

Нам представляется, что в такой высокополярной, ионогенной системе как $\text{Ni(II)-NaOCl-R}_4\text{N}^+\cdot\text{Br}^-$, в которой комплекс Ni(II) функционирует как кислота Льюиса, свободнорадикальные процессы, подобные предложенным в работе¹⁵⁷ маловероятны, и полученные результаты могут быть объяснены с позиций гетеролитических (ионных или молекулярных) превращений. Заметим в этой связи, что добавки в реакционную смесь фенолов, в том числе электрообогащенных и водорастворимых, способных выполнять функцию ингибиторов радикальных процессов, влияния на процесс не оказывали, в то время как в каталитических системах на основе Mn(III) добавки нафтолов реакцию эпоксицирования подавляли¹⁵¹.

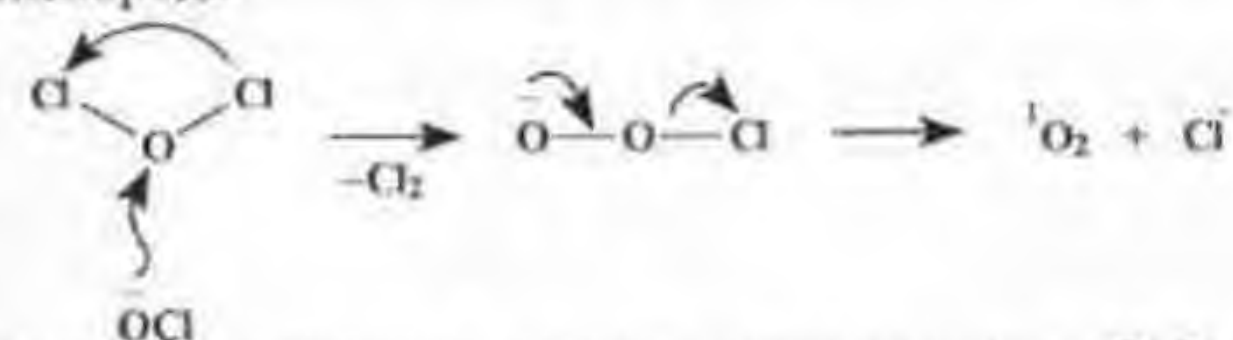
Оптимальные условия реакции в системе Ni(II) ¹⁵⁷ характеризуются более низким значением pH (9,3), чем в случае аналогичных систем марганца (pH 11,5–13)^{151, 153, 154}, что указывает на важность для действия никелевого катализатора сравнительно высокой концентрации кислоты HOCl :



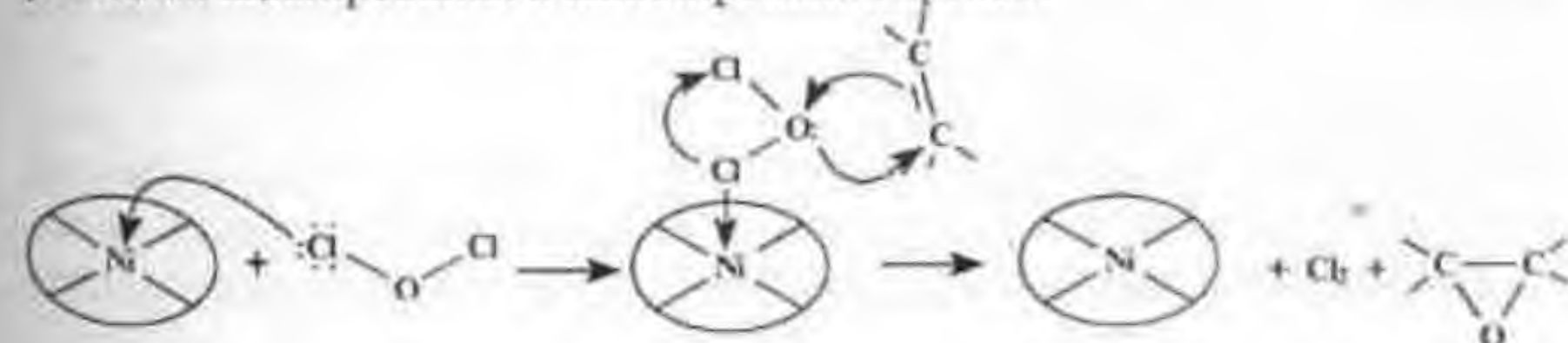
Монооксид хлора является более сильным донором кислорода, чем HOCl и, по-видимому, может участвовать как в эпоксицировании алкена, что подтверждается в работе¹⁵⁷, так и в передаче активного кислорода аниону OCl^- :



Не исключена также некаталитическая реакция, ведущая к потерям активного кислорода:

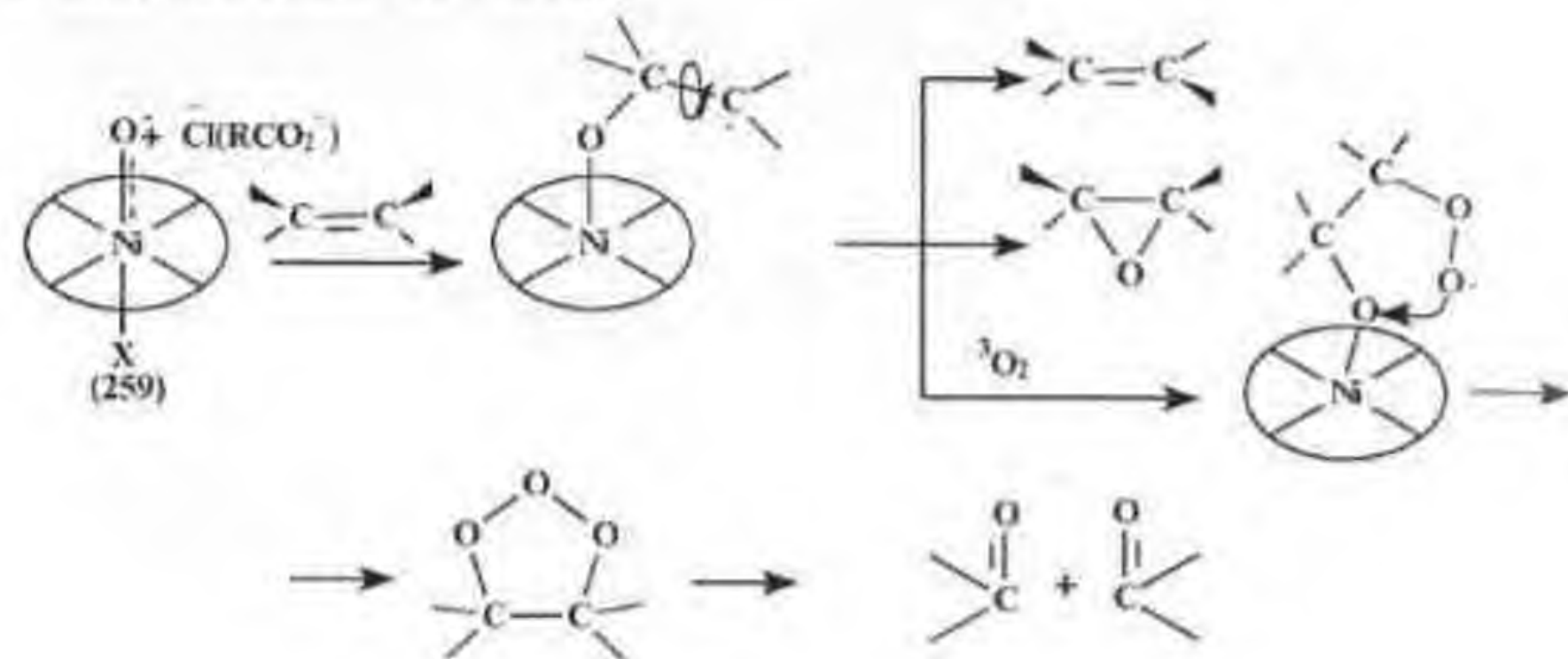


Заслуживает внимания и вариант активирования Cl_2O комплексом никеля, как кислотой Льюиса, по типу механизма действия катализатора в реакциях ацилирования и алкилирования ароматов:



В исследуемой системе, как и в случае рассмотренных выше комплексов $Mn(III)$, каталитическое влияние на реакцию альдегидов (салены при щелочном гидролизе также образуют альдегиды) можно объяснить модифицирующим действием на катализатор карбоксилат-аниона, образующегося по механизму (254) и выступающего в качестве аксиального лиганда.

И все же ряд экспериментальных данных: потеря стереоспецифичности, изомеризация алкена и образование бензальдегида при эпексидировании в системе $Ni(II)$ цис-стильбена в присутствии кислорода - не позволяют исключить радикальный механизм окисления, например, с участием оксоникелевого комплекса (259):



8.4. Алкилгидропероксиды и пероксид водорода

Алкилгидропероксиды, как доноры активного кислорода, значительно слабее, чем пероксикислоты - и гетеролиз, и гомолиз связи O-O требует значительно больших энергетических затрат. Даже при донорно-акцепторной координации ROOH о кислотой Льюиса на основе $Mo(VI)$, $V(V)$, $Ti(IV)$ и др. переходных металлов эпексидирование алкенов, как правило, протекает при температурах $50^\circ C$ и выше. В то же время нуклеофильность ROOH выше, чем RCO_2H что позволяет предвидеть легкость образования аддуктов ROOH с порфиринами Fe, Mn, и их аналогами. Этому процессу, несомненно, должно способствовать основание - катализатор, в частности азотистое основание.

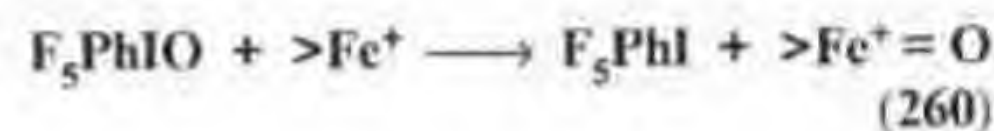
Показано, что электроноакцепторные заместители в порфириновом комплексе повышают их скорость взаимодействия с ROOH, HOOH, но замедляют реакцию с пентафтородозилбензолом и мало влияют на реакцию

с RCO_2H . Сведения же об отношении ROOH к алкенам в присутствии порфиринов металлов неоднозначны.

По данным³³⁸ реакция эпексидирования алкенов в системе "трет-бутилгидропероксид - порфирина Fe(III)" не протекает, поскольку в этих условиях доминирует процесс радикального расщепления окислителя



Не эпексидируются алкены трет-бутилпероксидом и в присутствии порфирина $Mn(III)$ ³⁴⁶, а также кумилгидропероксидом в сочетании с порфиринами Fe(III) и $Mn(III)$ ³²⁴. Детальное исследование кинетики эпексидирования норборнена в системе трет- $(CH_3)_3COOH$ -порфиринат Fe(III)³²² показало однако, что при высокой концентрации алкена (5M) и достаточно большом его избытке по отношению к ROOH эпексидирование все-таки реализуется, подавляя конкурирующий процесс, связанный с потерей активного кислорода. В этой же работе на основе кинетического изотопного эффекта постулируется, что эпексидирующий агент предположительной структуры (260), образующийся по схеме:



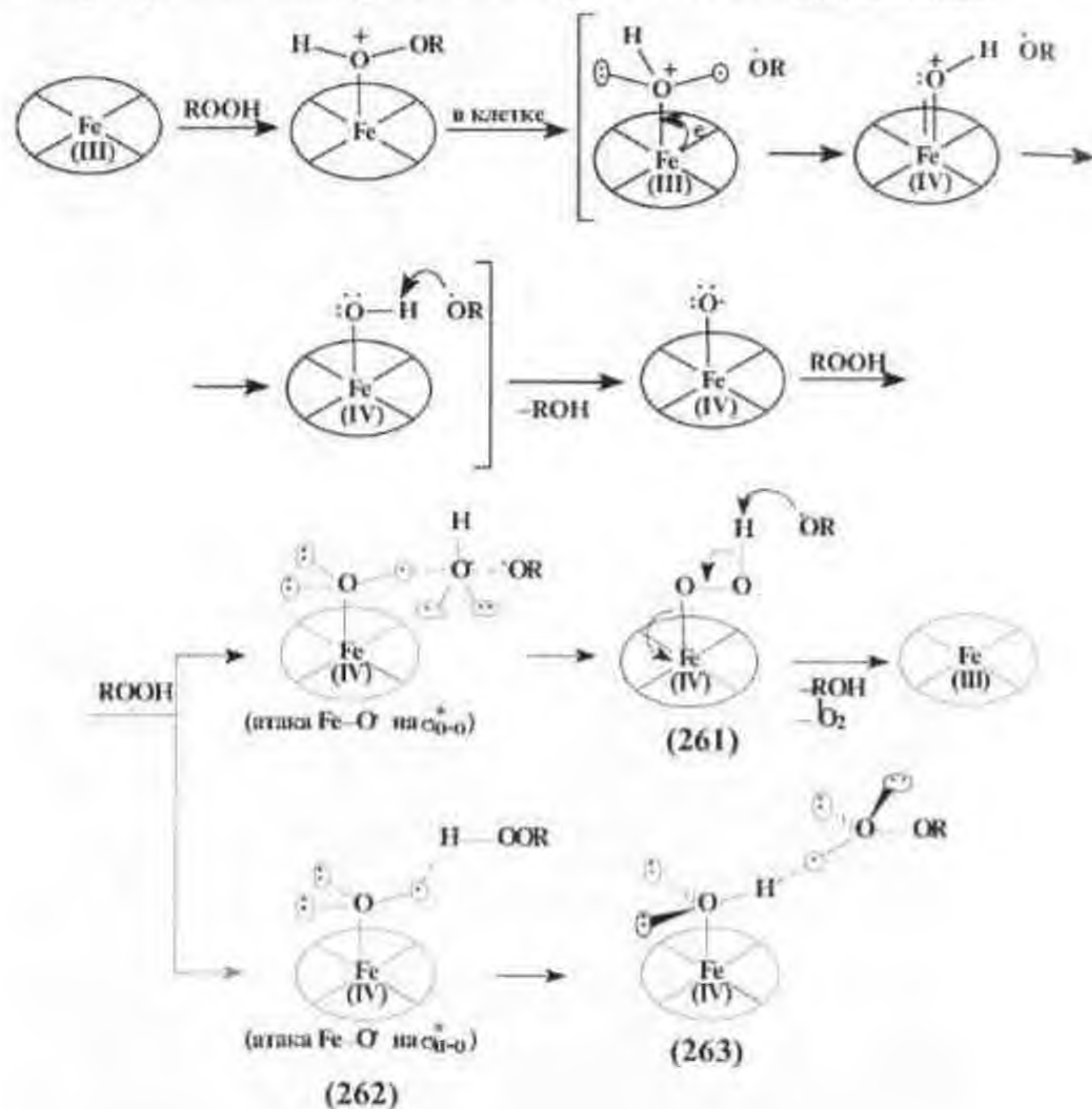
отщепляет атом водорода от H_2O_2 и $(CH_3)_3COOH$ со скоростью, во много раз превышающей скорость эпексидирования. Образующиеся при этом радикалы HOO^\bullet и ROO^\bullet ответственны за образование молекулярного кислорода.

В работе³³⁹ установлено, что система $[(CH_3)_3COOH$ -порфиринат Fe(III)] эпексидирует цис-стильбен с образованием транс-эпоксида, в то время как в условиях использования в качестве терминального окислителя PhIO реакция эпексидирования протекает стереоспецифично, из чего следует, что эпексидирующие интермедиаты в этих системах неидентичны.

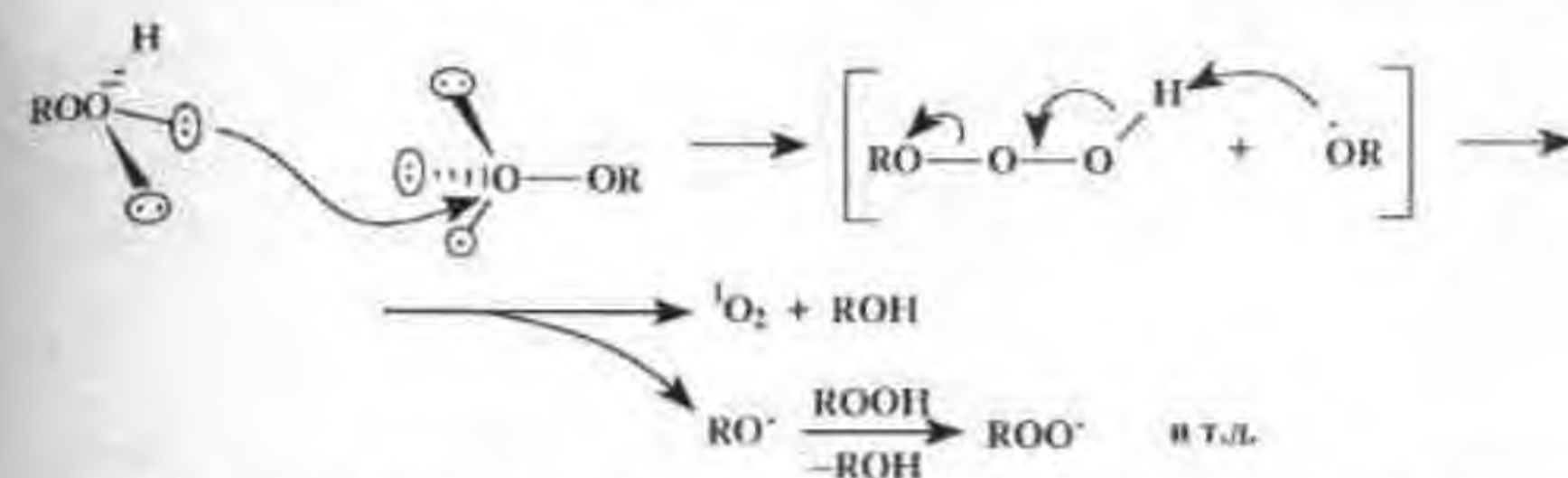
Аналогичные данные получены при сравнении эпексидирующего действия на цис-стильбен третбутилпероксидного радикала³³⁷ и подозилбензола³³⁸.

По мнению авторов³³⁹ эпексидирующим агентом в системе $[(CH_3)_3COOH$ -порфиринат-Fe(III)] является третбутилпероксирадикал. Присутствие его обнаруживается по ряду радикальных превращений, в том числе по образованию винциальных продуктов присоединения по олефиновой связи радикалов ROO^\bullet и RO^\bullet . Обращает на себя внимание, однако, тот факт,

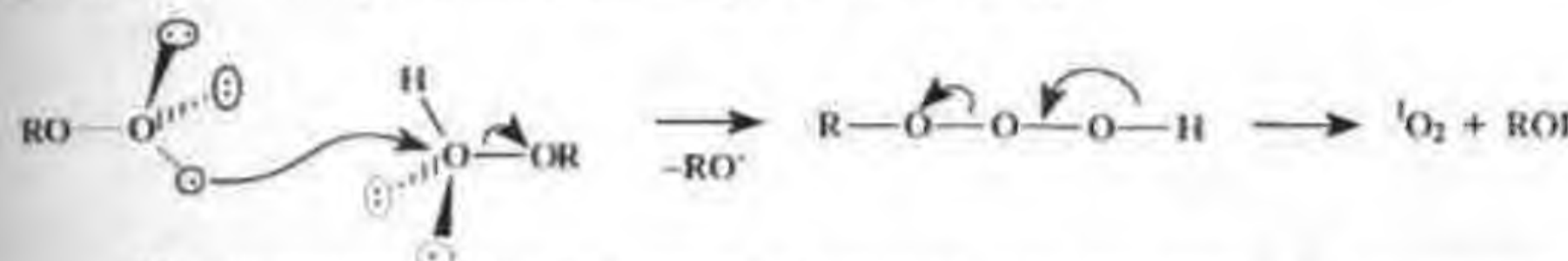
что пнс-стильбен в исследуемых условиях из двух возможных эпоксионов образует исключительно транс-эпоксид, а при использования классического инициатора радикальных реакций – азобисизобутиронитрила – эпоксидирование не имеет места. Эти данные свидетельствуют против участия в реакции кинетически самостоятельного радикала ROO^\bullet , индифферентного к пространственному окружению центрального атома катализатора. В этой связи резонно предположить участие в исследуемой системе в качестве активного интермедиата ассоциированного радикала ROO^\bullet (263), вероятную схему образования которого можно представить в следующем виде:



Наряду с гидропероксидом (261) в разложении пероксидных компонентов может участвовать ассоциированный радикал ROO^\bullet интермедиата (263):

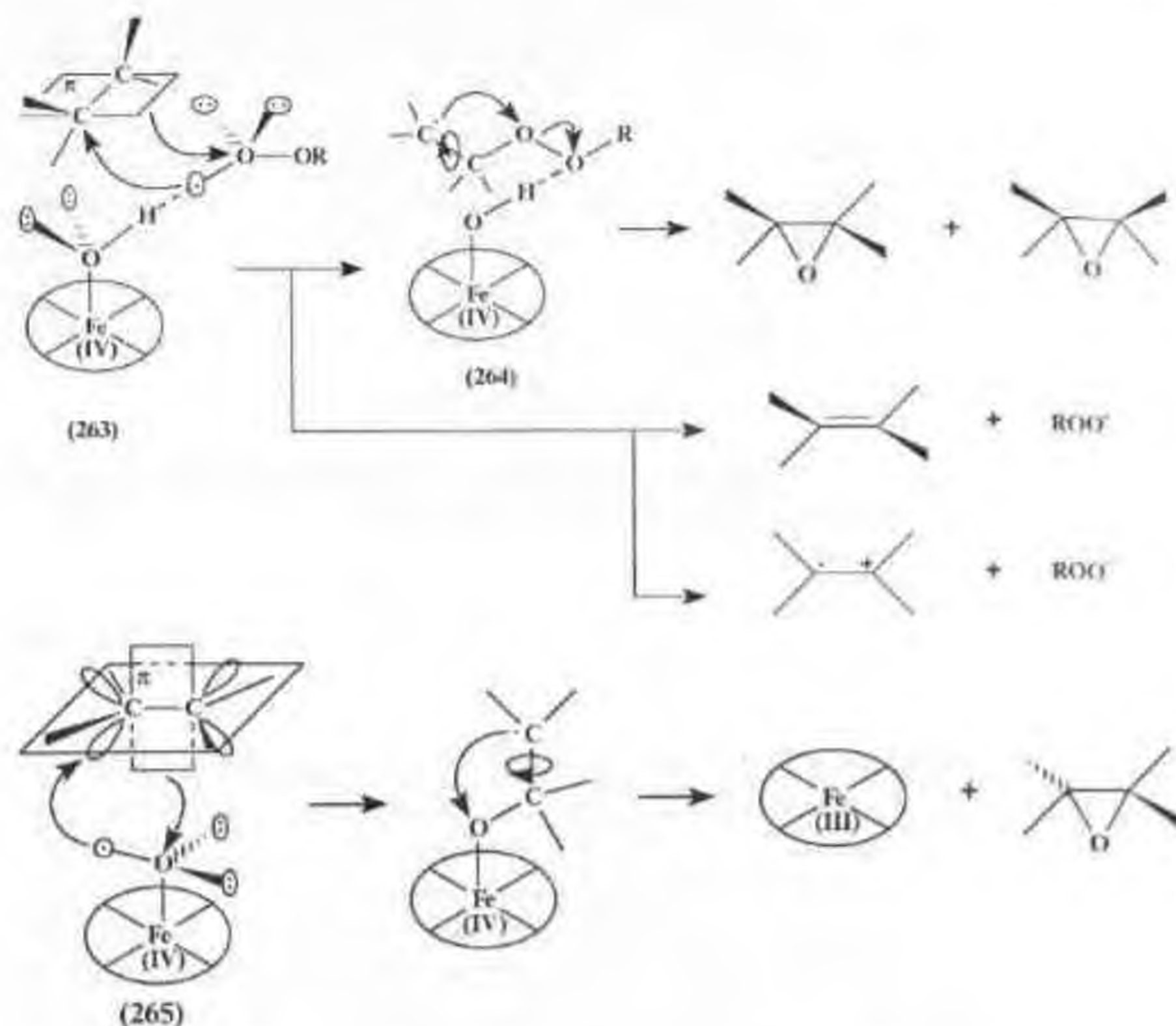


В качестве альтернативной может быть рассмотрена и другая схема диспропорционирования системы $[\text{ROO}^\bullet + \text{ROOH}]$:



Из экспериментальных данных следует, что механизм и соотношение скоростей реакций эпокси́рования и разложения существенно зависит от концентрации и соотношения реагентов. Это можно объяснить с учетом выше представленной схемы взаимодействия ROOH с катализатором и сведений о влиянии разбавления и соотношения реагентов на пероксикислотное эпокси́рование⁵⁻⁷. Так, при наращивании концентрации ROOH следует ожидать повышения вклада цепного процесса разложения в окислительно-восстановительных парах ROOH-ROO^\bullet и окисления алкенов ассоциированными алкилпероксидными радикалами. В условиях высоких концентраций алкена и разбавления ROOH , ассоциаты ROOH и ROH разрушаются, электрофильные интермедиаты блокируются алкеном. На примере пероксикислот^{6,7} было установлено, что алкены способны нестехиометрически сольватировать окислитель, вызывая многократное ускорение реакции эпокси́рования. В этих же работах показано, что ингибирующее действие алкена на разложение пероксикислот связано именно с блокированием электрофильной компоненты (RCO_3H , RCO_3^\bullet).

По аналогии можно заключить, что в рассматриваемых системах ($\text{ROOH} + \text{порфирилат металла}$) алкен может эпокси́роваться в результате атаки на ассоциированный радикал (263), а при большом разбавлении реакционной массы алкеном – и на атом кислорода, непосредственно связанный с Fe(IV) (265):



Как видно, в случае (263) более предпочтительна атака *цис*-алкена, и то время как в (265) стерически затруднена как *цис*-, так и *транс*-алкена. Судьба β -пероксиалкильного радикала (264) в высокой степени определяется как термодинамикой процесса (*транс*-ориентация объемных заместителей более выгодна), так и геометрией ниши катализатора, способствующей, либо, наоборот, препятствующей обращению конфигураций алкена.

Имидазол многократно увеличивает скорость передачи активного кислорода порфиринам марганца(III) и железа(III) алкилгидропероксидами как и в случае других терминальных окислителей.

Кинетические параметры показывают³⁴⁶, что добавки имидазола резко увеличивают скорость расходования трет-бутилгидропероксида и накопления тетраметилэтиленоксида в присутствии порфирина марганца, причем, независимо от соотношений компонентов скорость расходования ROOH почти всегда превышает скорость накопления оксирана более чем

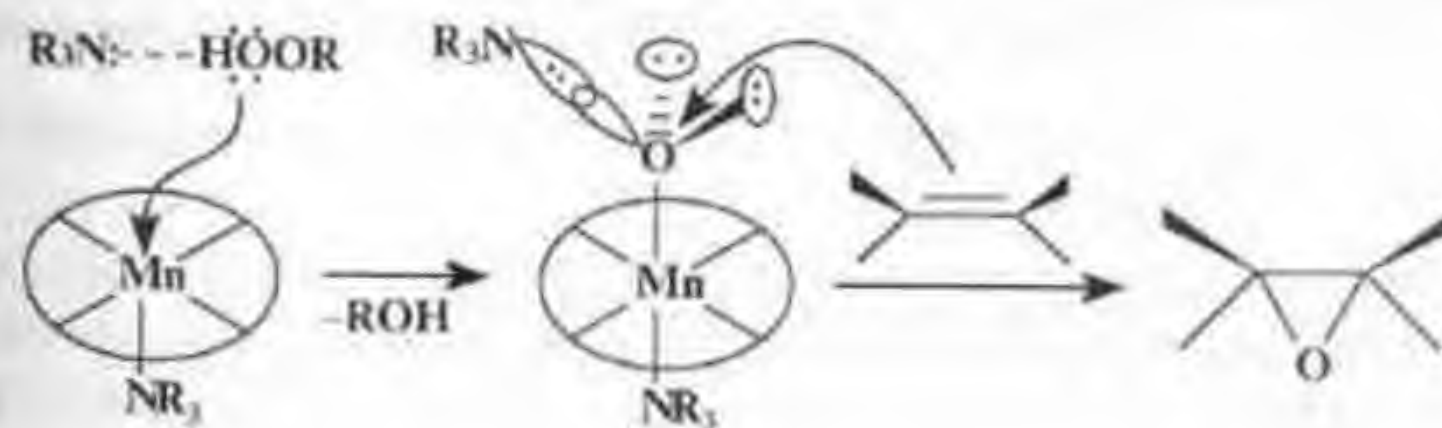
в 2 раза, что свидетельствует о реализации параллельно с эпоксиформированием реакции разложения окислителя.

Весьма информативно в этом плане кинетическое исследование реакции эпоксиформирования ряда алкенов кумилгидропероксидом в присутствии порфиринов железа(III) и марганца(III)³²⁴. Комплекс железа оказался менее активен. Кумилгидропероксид очень медленно разлагается в CH_2Cl_2 в присутствии каталитических количеств порфирина Mn(III). Но добавка имидазола [10 экв на 1 экв Mn(ТФП)(Cl)] приводит к полному разложению ROOH в течении нескольких минут, что согласуется с представлением об основном и, в целом, бифункциональном катализе реакции разложения гидропероксидных соединений^{7,43}. В присутствии алкена при соотношении циклогексен-ROOH-Mn(III)-имидазол 50:5:1:10 алкилгидропероксид разложился в течение 5 минут, но при этом 27% ROOH расходовалось на эпоксиформирование циклогексена. Аналогичные результаты получены и для других алкенов: стирола, *цис*-стильбена, 2-метил-2-гептена – выход оксиранов составлял 20–45%. *Транс*-стильбен в этих условиях практически не окисляется.

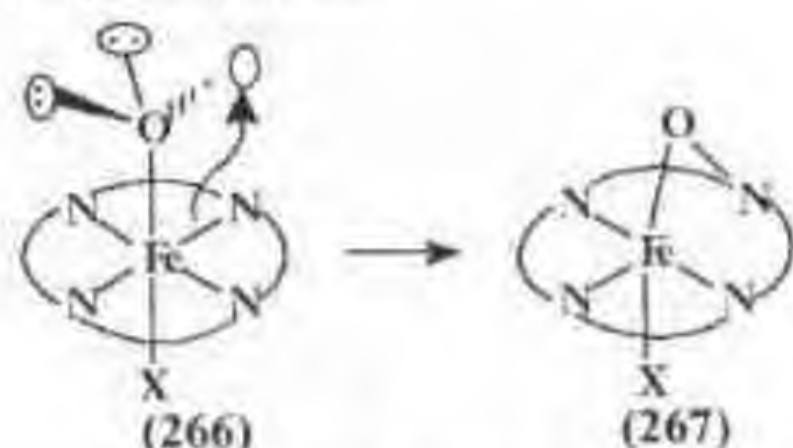
Азотистое основание в реакционной системе “порфиринат металла-ROOH-алкен” является катализатором многофункционального действия. Во-первых, он координируется с аксиальной орбиталью центрального атома и оптимизирует его функциональные способности как переносчика активного кислорода, оказывая своего рода *транс*-эффект²³⁰. Примечательно, что подобно имидазолу проявляет себя 1-метилимидазол, в то время как 2-метилимидазол и пиридин малоэффективны. Этот факт указывает на важность аксиальной координации азотистого основания и высокую чувствительность ее к геометрическим параметрам окружения металла.

Во-вторых, основание обеспечивает основной катализ и гетеролитический характер процесса в целом, повышая нуклеофильность алкилгидропероксида и стабилизируя уходящий протон на стадии передачи активного кислорода центральному атому.

И, в-третьих, как уже отмечалось ранее, основание стабилизирует оксен, который обеспечивает высокую *цис*-селективность и практически полную (более 90%) стереоспецифичность.



В ряде работ³ рассматривалась возможность стабилизации оксена (266) за счет секстетной перегруппировки:



Комплекс (267) представляется аналогом структур, в которых по связи Fe-N внедряется карбен³⁶⁰ или нитрен³⁶¹. Допускается, что комплекс (267) может выступать в качестве эпоксидирующего агента⁷.

Спектроскопия комбинационного рассеивания N-оксида порфирина-та Fe(III) подтверждает мостиковый характер Fe-O-N³⁶².

Интересны данные по окислению пероксидом водорода и трет-бутил-пероксидом ряда цис- и транс-алкенов в присутствии комплексов Fe(II) и цикламов (производных 1,4,8,11-тетрааза-циклотетрадекана)³⁶³. Указанные терминальные окислители дают различные результаты. Если ROOH образует при окислении циклогексена продукты радикального аллильного окисления (2-циклогексен-1-ол и 2-циклогексенон), то H₂O₂ преимущественно эпоксидирует алкены. Обе системы окисляют метанол и 2,4,6-три-третбутилфенол. В случае окисления метанола более активен ROOH. По-видимому, циклам железа(II) продуцирует радикал ROO[•] по схеме, близкой к выше представленной, а при обработке комплекса пероксидом водорода – образует эпоксидирующий интермедиат типа неорганической пероксикислоты (Fe-OOH) за счет нуклеофильного внедрения H₂O₂ в координационную сферу металла. Характерно, что цис-стильбен образует в случае применения H₂O₂ 26% цис-эпоксида и 2% соответствующего транс-изомера. По-видимому, гидропероксид (Fe-OOH) способен наряду с передачей активного кислорода алкену окислять циклам железа, продуцируя на его основе некий оксо-комплекс со свойствами вышеуказанных эпоксидирующих интермедиатов.

Цисламные комплексы Mn(II), Co(II), Ni(II) и Cu(II) как катализаторы окисления циклогексена и цис-стильбена H₂O₂ оказались неэффективными.

Суммируя вышеизложенное в главе 8, можно сделать следующие выводы:

1. Анализ кинетических и стереохимических данных, а также вероятных механизмов образования всего многообразия конечных продуктов окисления алкенов типичными донорами активного кислорода (PhIO,

RCO₂H, NaOCl, ROH, H₂O₂) в присутствии каталитических добавок порфиринов металлов и их аналогов показывает, что природа эпоксидирующих интермедиатов в реакциях неоднотипна, хотя некоторые из них обнаруживают общие признаки.

2. Иодозилбензолы, вероятно, образуют с переходными металлами донорно-акцепторные комплексы за счет неподеленной пары электронов иода, сообщая тем самым кислороду радикальную и гетеролитическую подвижность. На двойственный характер поведения связанного с иодом кислорода, выступающего в комплексе в качестве электрофильного центра, указывают результаты превращений алкенов в присутствии ¹⁸O₂ и меченой воды (H₂¹⁸O).

2.1. Радикальный механизм реакции эпоксицирования сопровождается потерей стереоспецифичности и разветвленными радикальными преобразованиями. Предложен вероятный механизм превращений, включающий перегруппировку через циклический фенилалкильный радикал типа феноливого катиона и полное расщепление олефиновой связи.

2.2. Гетеролитический механизм характеризуется высокой цис- стереоселективностью и обусловлен образованием интермедиата типа оксеноида, стабилизируемого за счет ассоциативного взаимодействия с основаниями Льюиса (пиридином, N-оксидом пиридина). Добавка последних изменяет соотношение скоростей реакций в пользу гетеролитического направления.

2.3. Цис-/транс-селективность реакции определяется направлением координаты сближения реагентов и геометрией окружения электрофильного центра.

2.4. Исключительно важным для понимания радикального механизма окисления алкенов триплетным кислородом являются данные об этой реакции в присутствии меченого по кислороду иодозилбензола, позволяющие сделать вывод, что оксосоединения – продукты полной деструкции олефиновой связи – являются результатом трансформации триоксоланов и далее – интермедиатов Крига, а не диоксэтанов.

3. Пероксикислота в отличие от иодозилбензолов передает центральному атому металла порфирина активный кислород и образует в зависимости от условий два типа интермедиатов-окислителей, отличающихся типом стабилизации электрофильных центров и эпоксидирующими способностями.

- 3.1. При низких температурах (-78°C) образуется оксенонд, стабилизируемый основанием (NR_3 , ROH , RCO_2^-). В этом случае эпоксируются как цис- так и транс-алкены и реализуется гетеролитический механизм с высокой стереоспецифичностью реакции.
- 3.2. При повышении температуры ($= 0^{\circ}\text{C}$) эпоксирующий интермедиат приобретает характер фиксируемого ЭПР катион-радикала, образование которого можно представить как результат перекрывания вакантной орбитали кислорода и одноэлектронной d-орбитали металла. Катион-радикал спарен с анионом и характеризуется высокой цис-селективностью, обусловленной тем, что атака алкена направлена параллельно поверхности окружения центрального атома. Радикальный характер механизма эпоксидирования подтверждается практически полным обращением конфигурации цис-алкена с образованием транс-эпоксида.
- 3.3. Высказано предположение об образовании оксометаллокатион-радикалом в присутствии $^3\text{O}_2$ триоксида марганца(V) типа озонида щелочного металла, изменяющего механизм эпоксидирования и повышающего выход оксирана.
4. Аналогично пероксикислотам ведет себя с порфиринами и другими комплексами железа и марганца гипохлорит натрия. Однако анион хлора менее эффективен, чем RCO_2^- в качестве ассоциированного противоиона, стабилизирующего как оксенонд, так и оксометаллокатион-радикал. В связи с этим реакция характеризуется потерей стереоспецифичности с преобладанием вклада радикальных процессов и высокой скоростью разложения эпоксирующего агента с образованием кислорода. Алкен и другие основания Льюиса (RCO_2^- , пиридин, метанол) стабилизируют оксенонд, благоприятствуя гетеролитическому, стереоспецифическому эпоксидированию. Боковая атака алкена на кислород, развивающаяся параллельно плоскости лигандов, обуславливает цис-селективность реакции.
- 4.1. Специфика действия некоторых непорфириновых комплексов никеля (II) заключается в том, что связи аксиальных лигандов с центральным атомом слабы и вклад реакции с участием оксометаллокомплексов уменьшается. Параллельно возрастает вклад гетеролитических процессов эпоксидирования, хлорирования алкенов, а также самоокисления терминального окислителя и его производных с участием ионов Cl^- , Cl^+ , HO^+ , в том числе ассоциированных с центральным атомом, как кислотой Льюиса.

5. Алкилгидропероксиды менее поляризованы, чем RCO_2H , NaOCl и как доноры активного кислорода значительно слабее. В то же время они достаточно нуклеофильны (особенно в присутствии азотистого основания), чтобы образовывать донорно-акцепторные комплексы с кислотами Льюиса. Однако в силу высокой степени экранирования центрального атома металлокомплекса ROOH не может выступать в качестве бидентантного лиганда, что практически исключает возможность реализации классического гетеролитического механизма эпоксидирования с переносом RO^+ на металл. В то же время координация ROOH с кислотой Льюиса облегчает гомолиз пероксидной связи, что существенно изменяет природу и характер поведения образующихся в этих условиях оксометаллокомплексов. Предложена вероятная схема радикальных превращений с участием в качестве главного эпоксирующего агента радикала ROO^{\bullet} , ассоциированного с производным катализатора.
- 5.1. Механизм и соотношение скоростей эпоксидирования и разложения окислителей зависит от концентрации и соотношения реагентов. При наращивании концентрации ROOH увеличивается вклад цепного процесса разложения пероксидных компонентов в окислительно-восстановительных парах " $\text{ROOH-ROO}^{\bullet}$ " и окисления алкенов ассоциированным алкилпероксидными радикалами.
- 5.2. В области высоких концентраций алкена блокируются электрофильные центры интермедиатов-окислителей и их спонтанное разложение ингибируется. В этих условиях в качестве эпоксирующих агентов вероятно выступают как ассоциированный радикал ROO^{\bullet} , так и оксометаллорадикал.

9. ПРЯМОЕ ЭПОКСИДИРОВАНИЕ ОЛЕФИНОВОЙ СВЯЗИ ТРИПЛЕТНЫМ КИСЛОРОДОМ. ПОЛИКИСЛОРОДНЫЕ РАДИКАЛЬНЫЙ И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМЫ

Эпоксидирование олефинов с использованием молекулярного (O_2) кислорода — область многопланового теоретического исследования и поиска технологических решений^{7,27,316,364}. Эти процессы часто имеют радикально-цепной вырожденно-разветвленный характер и катализируются соединениями металлов переменной валентности. При этом гомогенные и гетерогенные катализаторы могут принимать участие во многих элементарных стадиях — зарождении и вырожденном разветвлении цепей, в продолжении и обрыве цепей, а также в молекулярных превращениях продуктов окисления. Можно, однако, выделить несколько групп методов, в которых кислород расходуется в высокой степени селективно и эпексидирующие интермедиаты проявляются более однозначно.

К первой группе относятся реакции, в которых активный кислород передается олефину от аддукта молекулярного кислорода с катализатором^{3,365}.

Вторую группу составляют методы сопряженного окисления. В этом случае эпексидирующую частицу молекулярного или радикального типа ($ROOH$, ROO^\bullet , RCO_2H , RCO_2^\bullet) продуцирует какая-либо добавка, окисляющаяся значительно легче чем олефин^{7,27,366}. Механизм действия наиболее характерных частиц обсужден в предшествующих главах.

Наконец, известны случаи эпексидирования ряда циклических и алициклических алкенов по радикальному механизму, в котором последовательность превращений начинается с атаки кислорода на кратную связь (см. п. 4.3.).

Способность триплетного кислорода образовывать с алкенами, как и с другими органическими молекулами, донорно-акцепторные комплексы, в том числе "π-π"-комплексы, обнаруживается экспериментально³⁶⁷. В зависимости от условий степень перекрывания орбиталей в таких комплексах варьируется в широких пределах, более того, в случае олефинов имеет место разрыв π-связи и полимеризация алкена, либо сополимеризация алкена и кислорода. Образующиеся в последнем случае полипероксидные интерме-

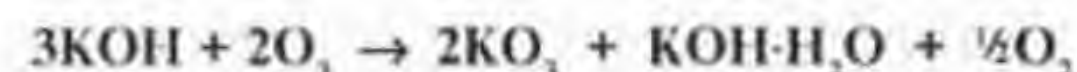
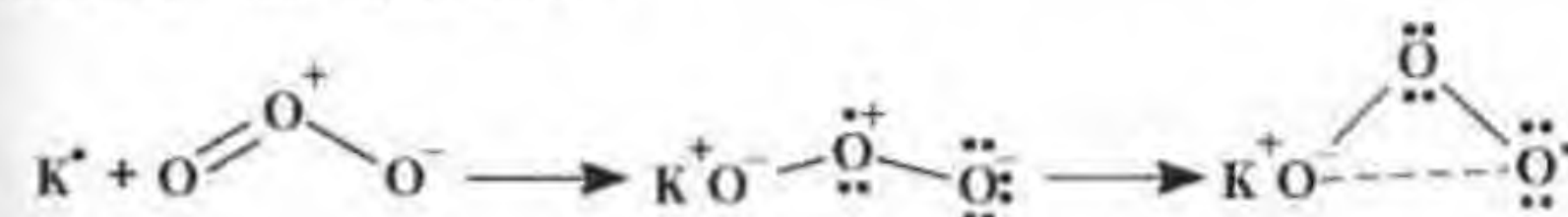
диаты способны разлагаться с образованием эпексидных и других кислородсодержащих соединений, в том числе продуктов полного расщепления олефиновой связи.

Вместе с тем, наряду с такими типично радикальными процессами сравнительно недавно установлена возможность окисления алкенов кислородом по нерадикальному механизму, механизм которого пока не нашел удовлетворительного объяснения^{7,28}, в связи с чем нами предпринята попытка теоретического рассмотрения вероятных схем гетеролитических превращений²⁵.

Однако прежде чем приступить к сравнительному анализу радикального и гетеролитического механизмов взаимодействия алкенов с кислородом, рассмотрим имеющиеся в литературе данные о структуре и характере преобразований некоторых полиоксидных соединений и нестабильных интермедиатов в реакциях окисления.

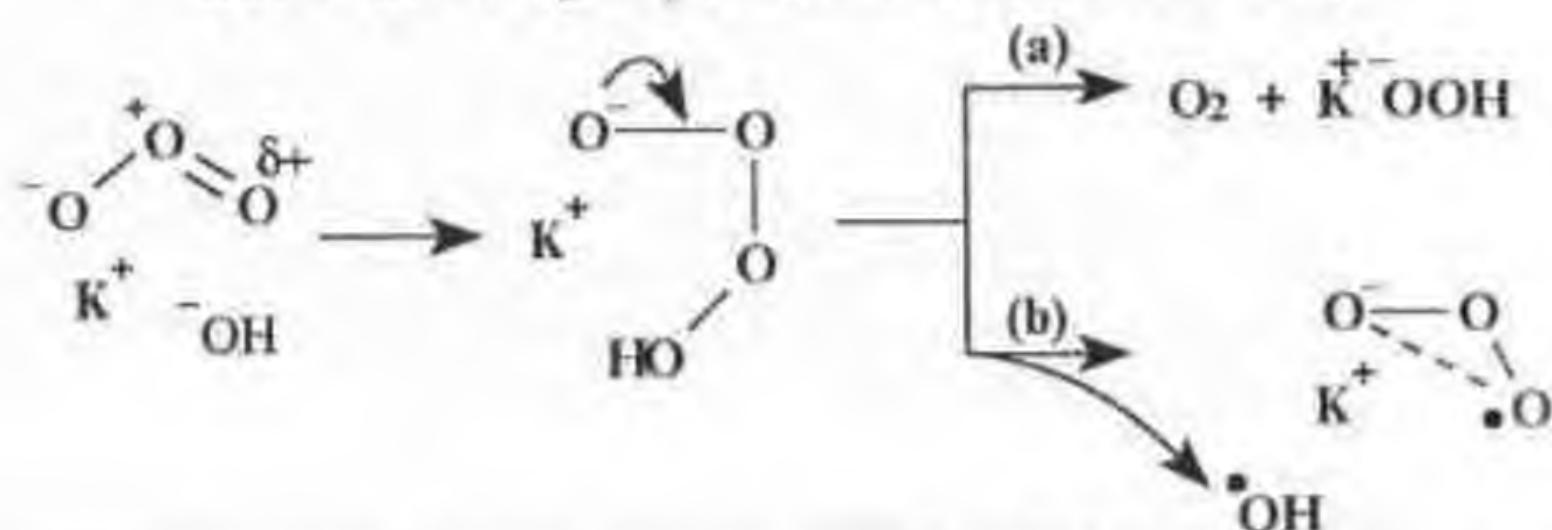
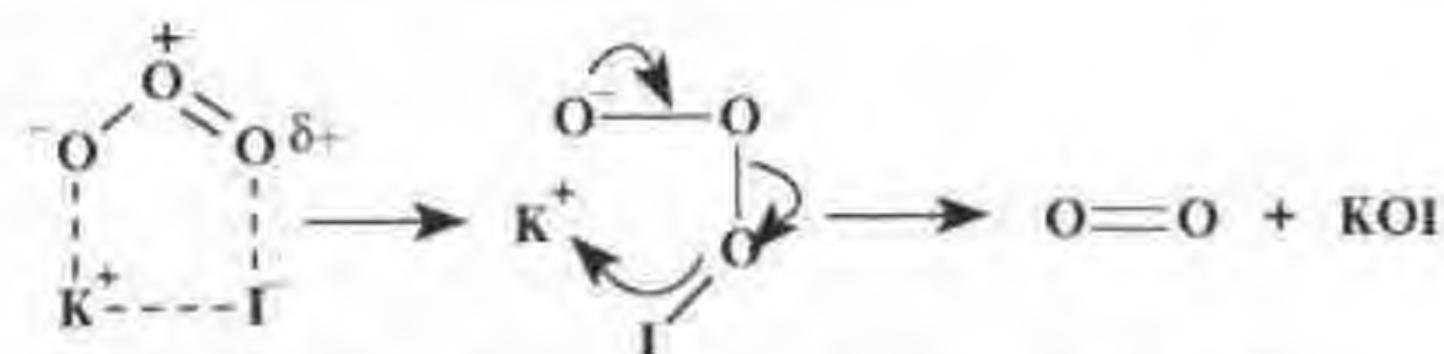
9.1. Полиоксидные интермедиаты в реакциях окисления

Имеются сообщения о существовании нестабильных триоксида (H_2O_3) и тетраоксида (H_2O_4) водорода³⁶⁸, время жизни которых при низкой температуре ($-70^\circ C$) исчисляется часами. Нами предполагалось образование тетраоксидного интермедиата с последующим его разложением и выбросом синглетного кислорода в условиях гидролиза супероксида калия (см. п. 4.3.). Можно предвидеть, что такого типа интермедиаты продуцируются в условиях образования и разложения озонидов щелочных металлов. Последние, в свою очередь, являются продуктами взаимодействия озона со щелочными металлами³⁶⁹ или щелочами³⁶⁹:

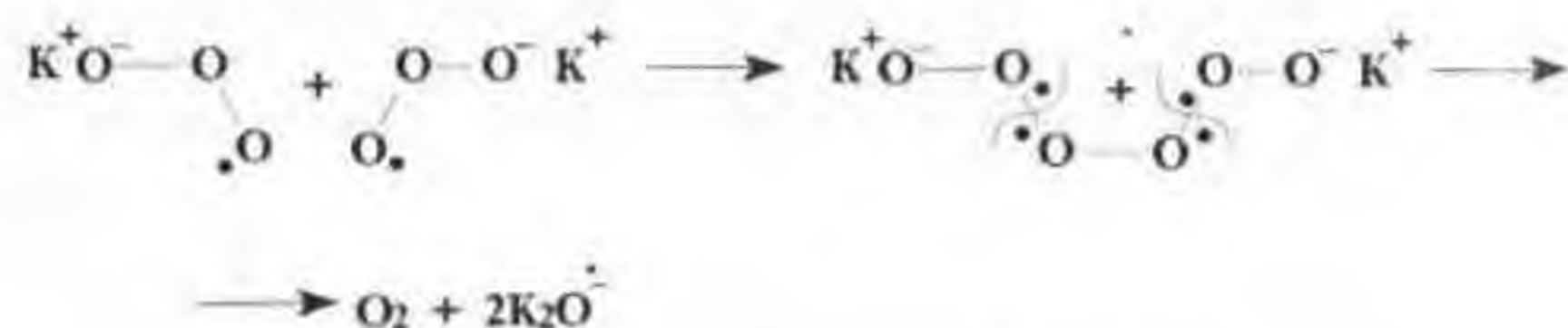


Озонид-ион парамагнитен, нелинеен ($\varphi \approx 100^\circ$)^{369,370} и его неспаренный электрон, вероятно, стабилизируется как за счет сопряжения с электронной парой соседнего атома кислорода, так и в результате трансангулярного взаимодействия с отрицательно заряженным кислородом.

Чтобы определиться с возможным механизмом образования KO_3 в последней реакции, проведем аналогию с окислением озоном KI:

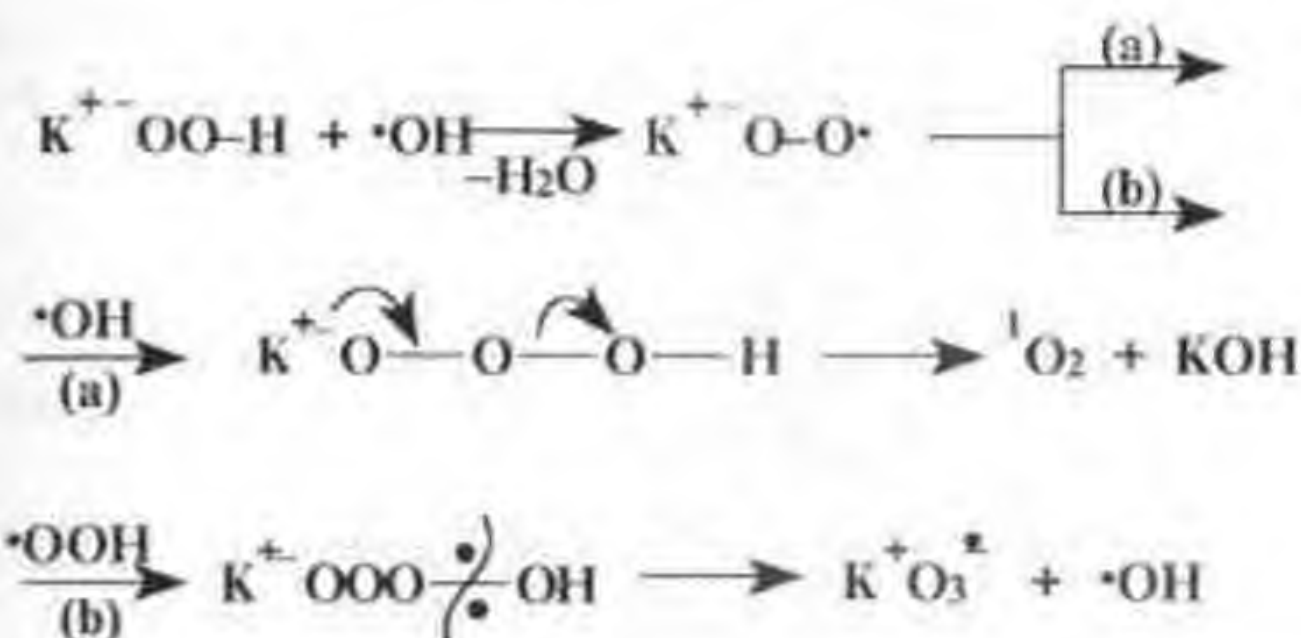


В сравнительно мягких условиях реакции O_3 с KOH , по-видимому, может доминировать направление (b) с образованием KO_3 . Установлено, что KO_3 в кристаллическом состоянии медленно разлагается на KO_2 и O_2 . Продукты разложения позволяют предположить образование метастабильного пероксидного интермедиата:

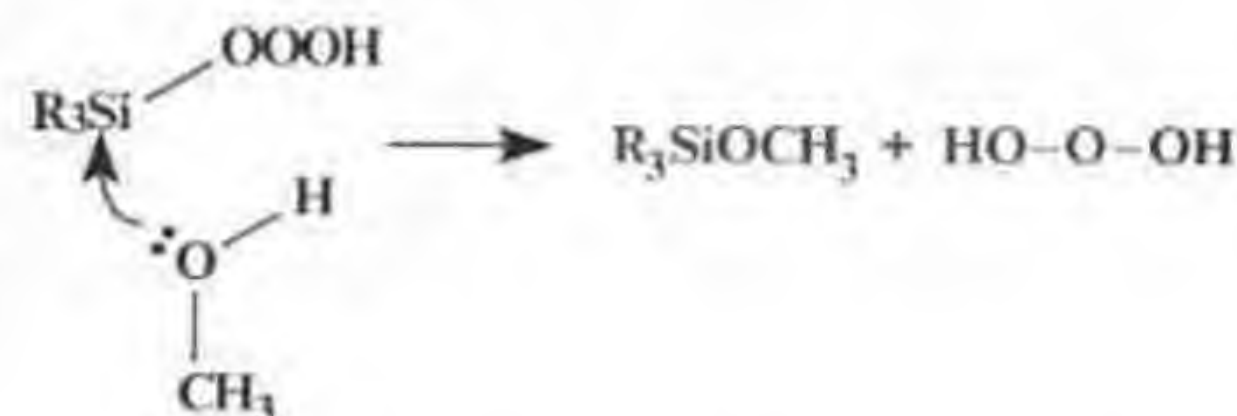


По данным работ^{368,371} анион O_3^- является промежуточными продуктами разложения пероксида водорода в щелочном растворе. По видимому, наряду с предложенным нами механизмом гетеролитического распада H_2O_2 через триоксиды (см. п. 4.3.) в этой среде возможны и радикальные процессы, связанные с лёгкостью образования на основе H_2O_2 радикалов $\cdot\text{OH}$ и $\cdot\text{OOH}$.

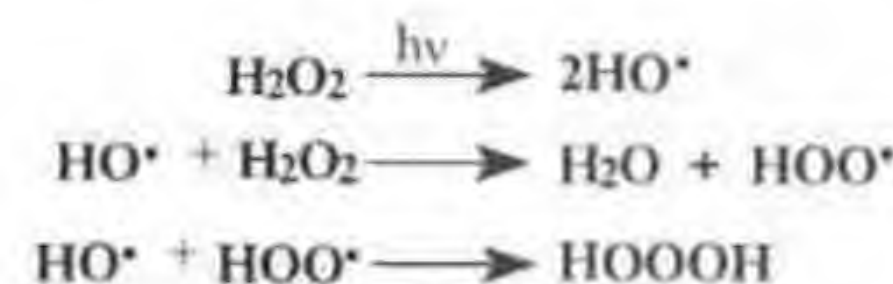
Генерирование озонида калия можно представить как результат окисления супероксида калия более сильными окислителями, например, $\cdot\text{OOH}$ или $\cdot\text{OH}$, что неизбежно связано с возникновением три- или тетраоксидного интермедиата:



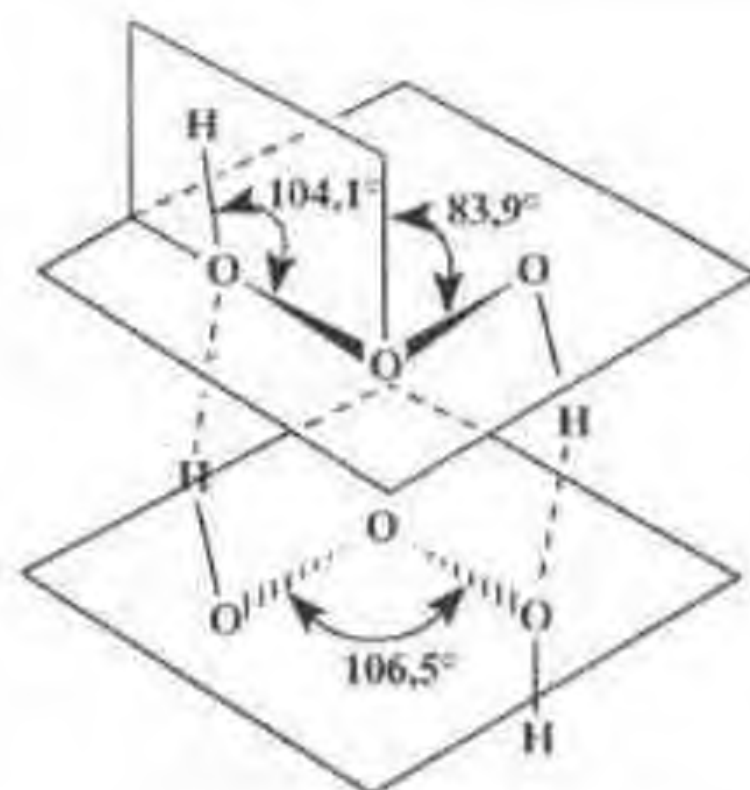
Гидротриоксид (HOOOH) и его производные (ROOOH , ROOOR), где R – алкильный или силильный радикал, сравнительно хорошо изучены^{413,423,473}. Алкил- или силилгидротриоксиды образуются при внедрении озона по связям $\text{C}-\text{H}$ и $\text{Si}-\text{H}$ при низкой температуре (-78°C), а HOOOH – в результате их взаимодействия с нуклеофильными реагентами (H_2O , ROH , ROOOH).



Ультрафиолетовое облучение H_2O_2 в метилацетате при -80°C также продуцирует $\text{H}_2\text{O}_3^{\cdot-}$:

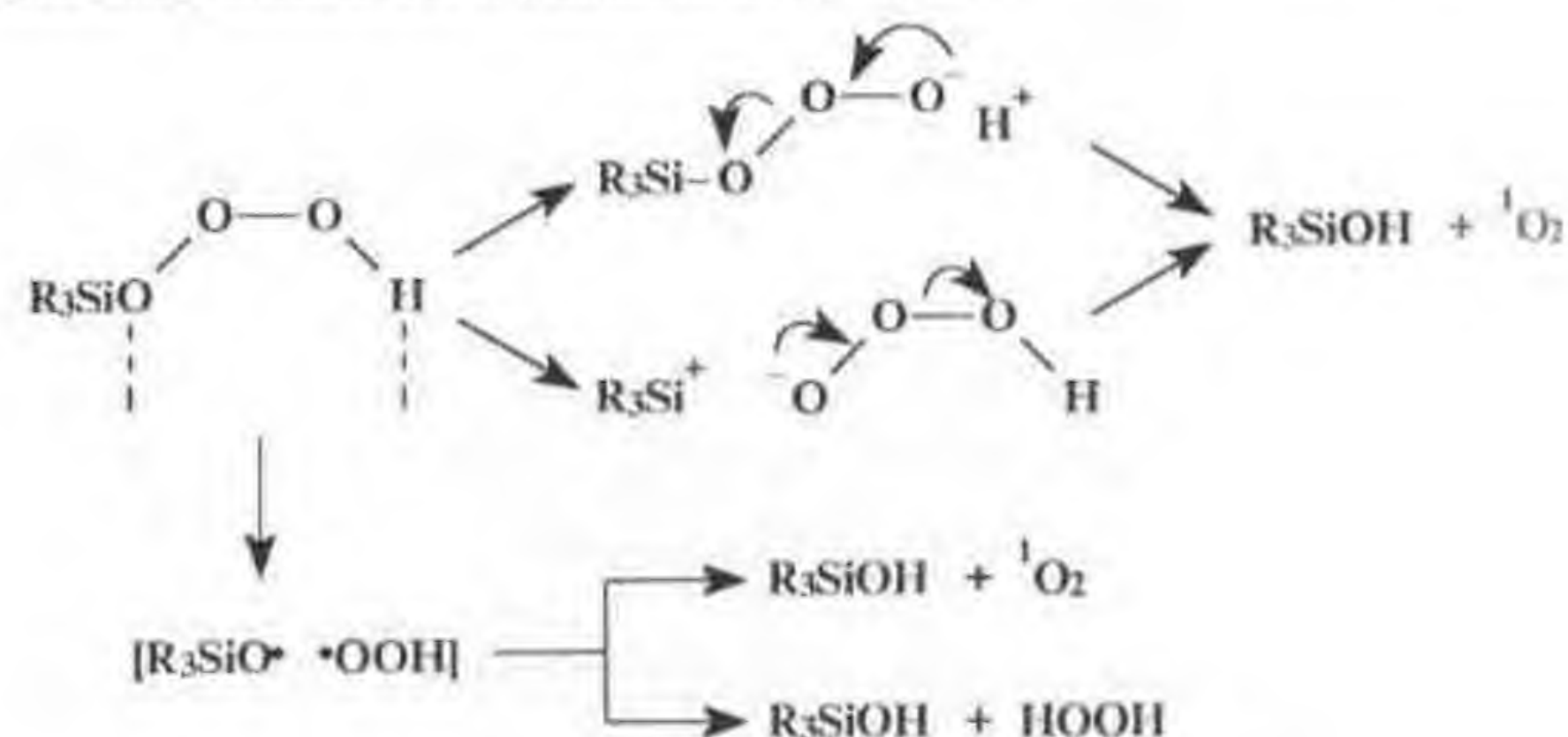


Все гидротриоксиды склонны к ассоциации с образованием циклических димеров:



Расчётные величины энергии образования димеров H_2O_2 , RO_2H и соответствующих гидропероксидов составляют 6–8 ккал/моль^{47,372}, а кислотность понижается в ряду: $\text{H}_3\text{SiOOOH} > \text{CH}_3\text{OOOH} > \text{H}_3\text{SiOOH} > \text{CH}_3\text{OOH}$.

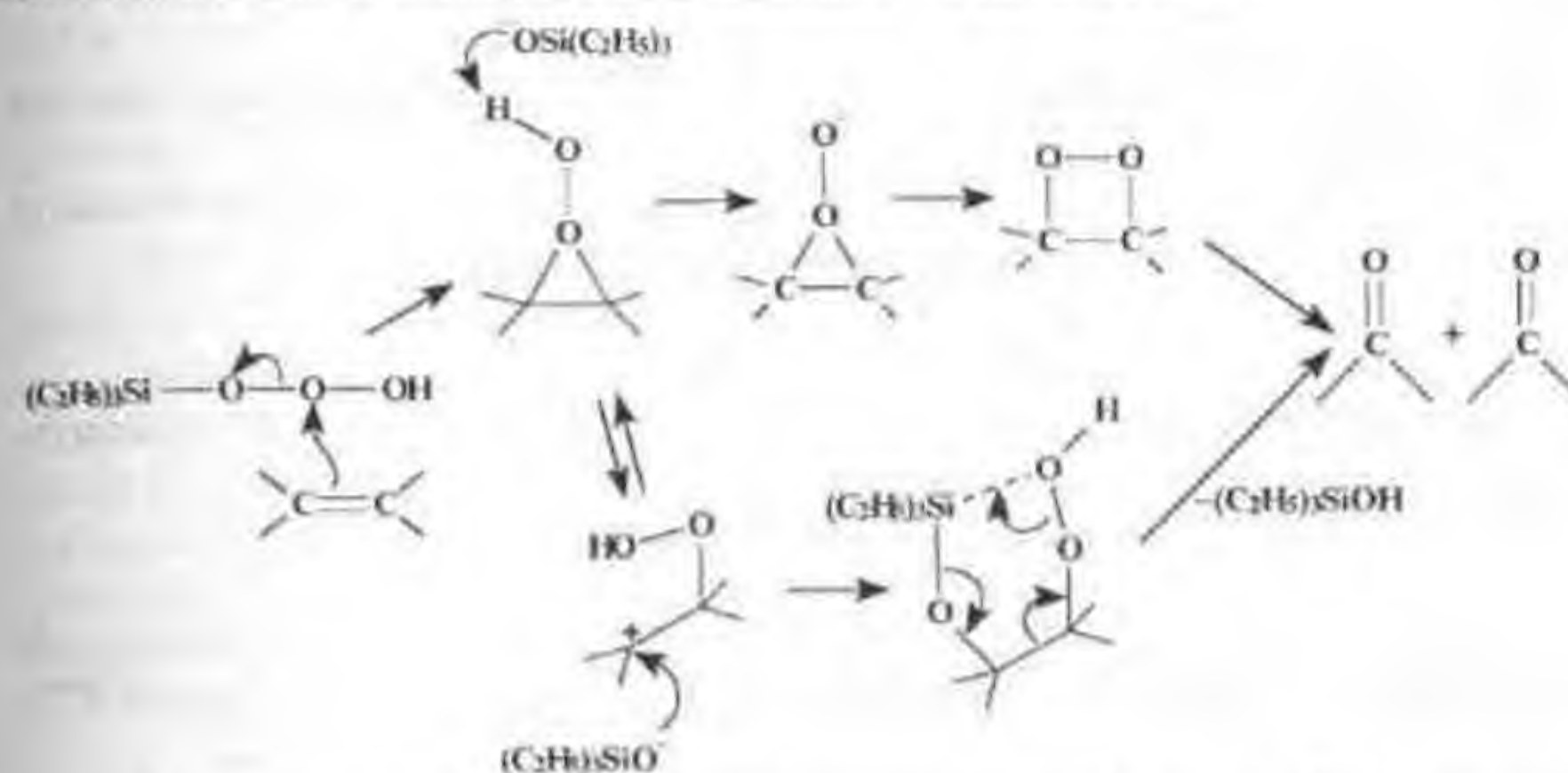
Связь $\text{RO}-\text{OOH}$ слабее связи $\text{ROO}-\text{OH}$, что совпадает с термодинамическими данными о более низкой энергии образования радикалов RO^\bullet и $^\bullet\text{OOH}$. Кинетические и активационные параметры разложения $\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_3)_2\text{SiOOOH}$, в частности, большая отрицательная энтропия активации, значительный эффект заместителя в фенильном ядре ($\rho = 1,2 \pm 0,1$), а также зависимость скорости разложения от полярности среды указывают на преимущественно полярный характер переходного состояния, хотя методом спиновых ловушек показана возможность и радикального распада.



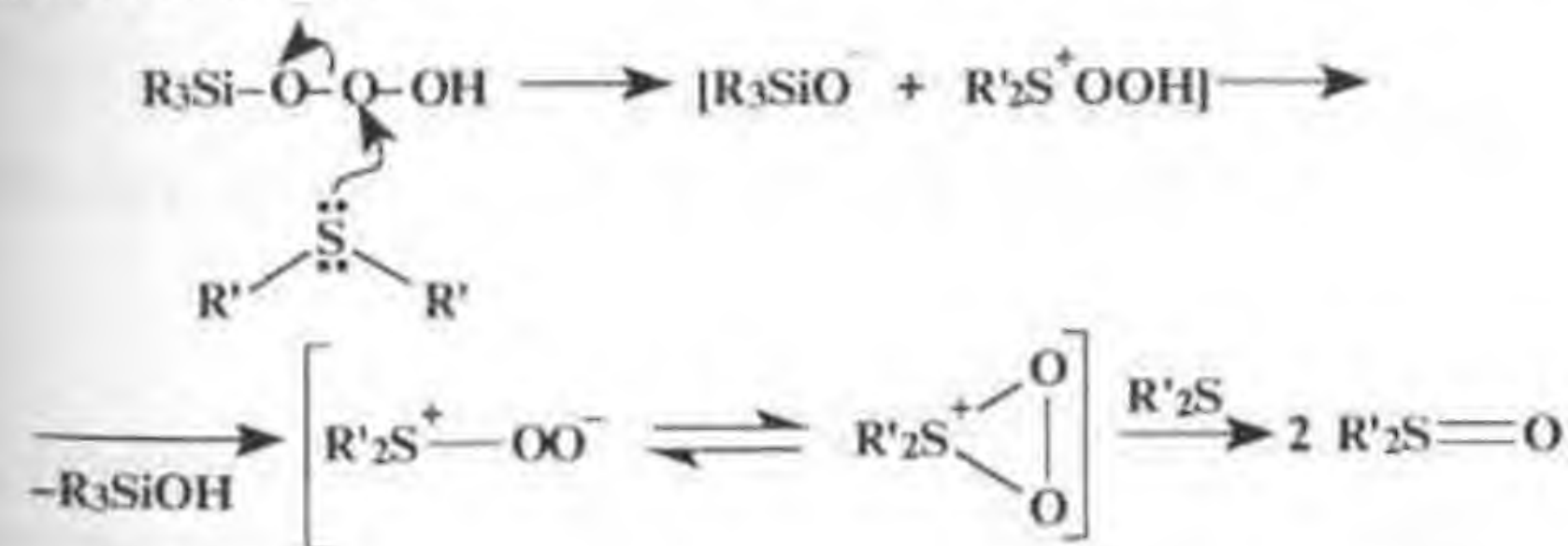
Эти процессы можно представить как протекающие через переходные состояния со слабо выраженным разделением зарядов



Показано, что триэтилсилилгидротриоксид в течение нескольких секунд при -78°C превращает электронодефицитные олефины в карбонильные соединения, а электронообогащённые — в диоксэтаны³⁷³.

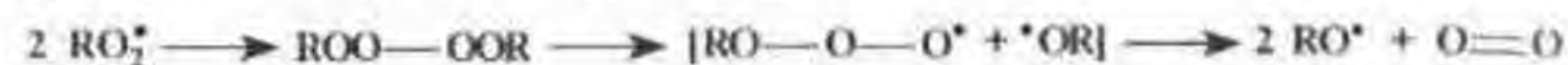


Окисление сульфида также предполагает атаку нуклеофила на средний атом кислорода:

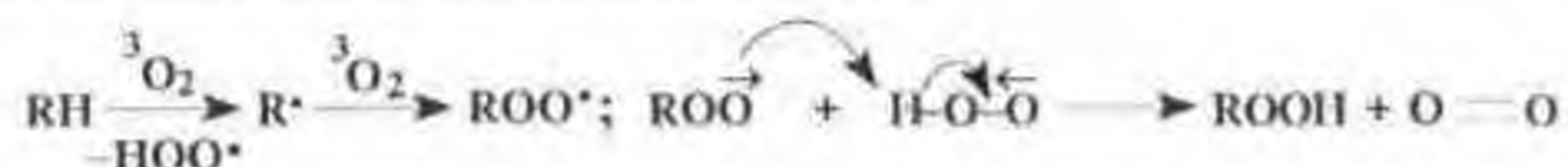


Образование в качестве интермедиатов ацилгидротриоксидов (75) параллельно с винциальными дипероксидами (72) постулируется в реакции гетеролитического разложения пероксикислот и их гетероаналогов (см. п. 6.2.1.).

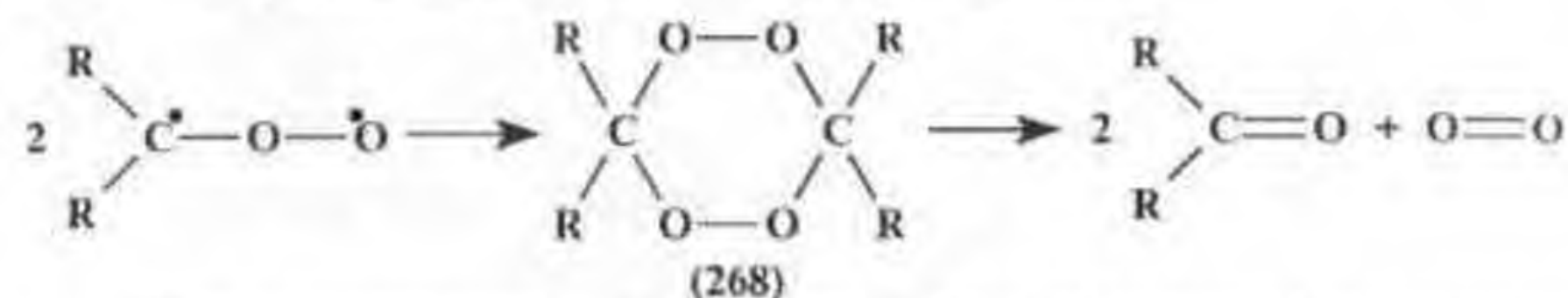
Механизм диспропорционирования пероксидных соединений в окислительно-восстановительных парах можно перенести и на радикалы $RO\cdot$, образующиеся в условиях окисления углеводородов триплетным кислородом^{180, 374}. Процесс сопровождается хемилюминисценцией, что объясняется образованием синглетного кислорода:



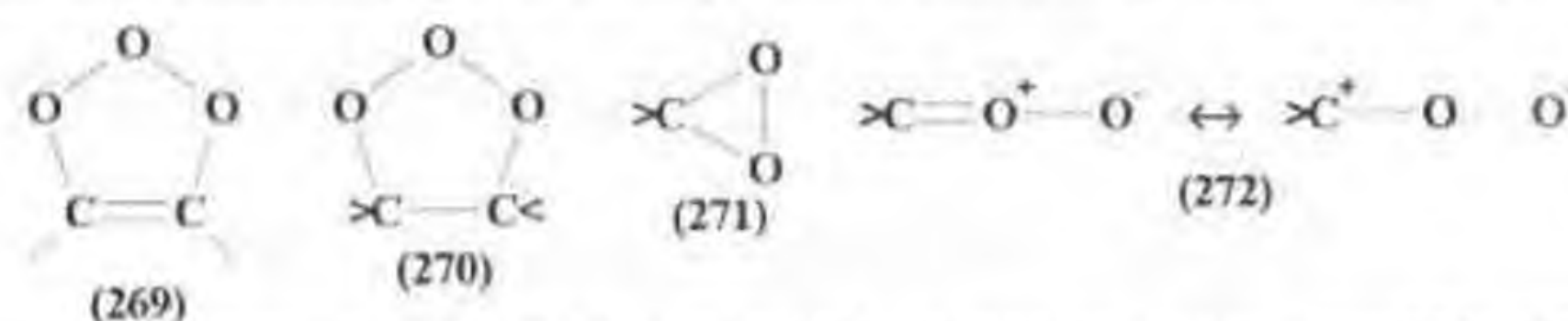
Хотя можно предвидеть более выгодный путь образования 1O_2 , не требующий выхода ROO^* из клетки растворителя:



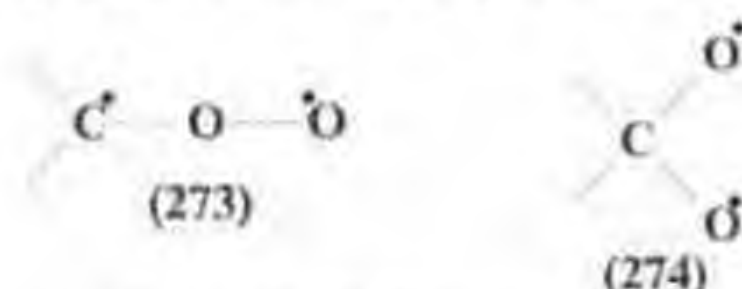
Высказано предположение об образовании дипероксидов типа (268)^{375, 376} в результате димеризации карбонилпероксидов:



При озонировании алкинов и алкенов^{6, 377, 378} образуются триоксоданы (269), (270), диоксираны (271) и карбонилпероксиды (интермедиаты Крита) (272):



Изомерами (271), (272) являются бирадикальные частицы (273), (274):



Квантовохимический расчёт^{379, 380} показал, что в энергетическом отношении диоксиран (271) на 33,7-36,0 ккал выгоднее карбонилпероксида (273) и на 15 ккал – метилendiоксида (274).

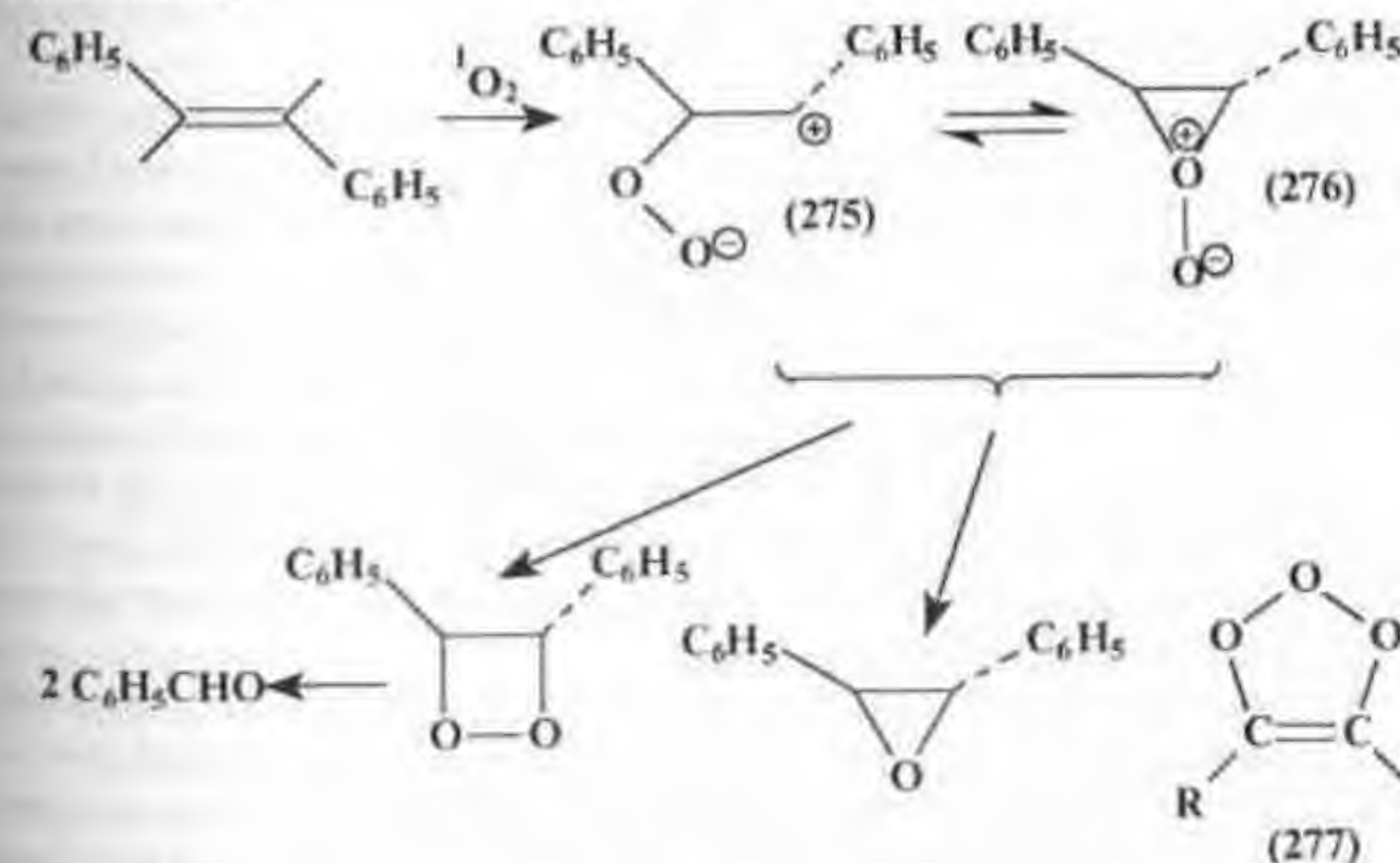
Карбонилпероксиды (272) способны в определённых условиях (при облучении и термолитзе) циклизироваться в диоксираны³⁸¹, хотя допускается возможность их циклизации при низкотемпературном озонировании^{6, 377, 378}. Этот

процесс термодинамически выгоден, но связан с преодолением значительного активационного барьера.

Диоксиран сравнительно легко синтезируется и охарактеризован спектральными методами в растворе^{11, 14}. Являясь сильнейшим окислителем, он при 2-10°C стереоспецифично эпексидирует α, β -ненасыщенные кетоны, кислоты и их эфиры, не окисляемые органическими пероксикислотами. В то же время карбонилпероксид эпексидирует алкены не стереоспецифично с образованием бирадикального промежуточного соединения⁶. Характерно, что при озонировании олефинов в присутствии тетрацианэтилена, который является хорошим 1,3-диполярфилом и при низкой температуре (-78°C) не озонируется, образующийся карбонилпероксид не сочетается с альдегидом по Криту, а эпексидирует тетрацианэтилен. Норборнен и тетраметилэтилен в этих условиях эпексидов не образуют.

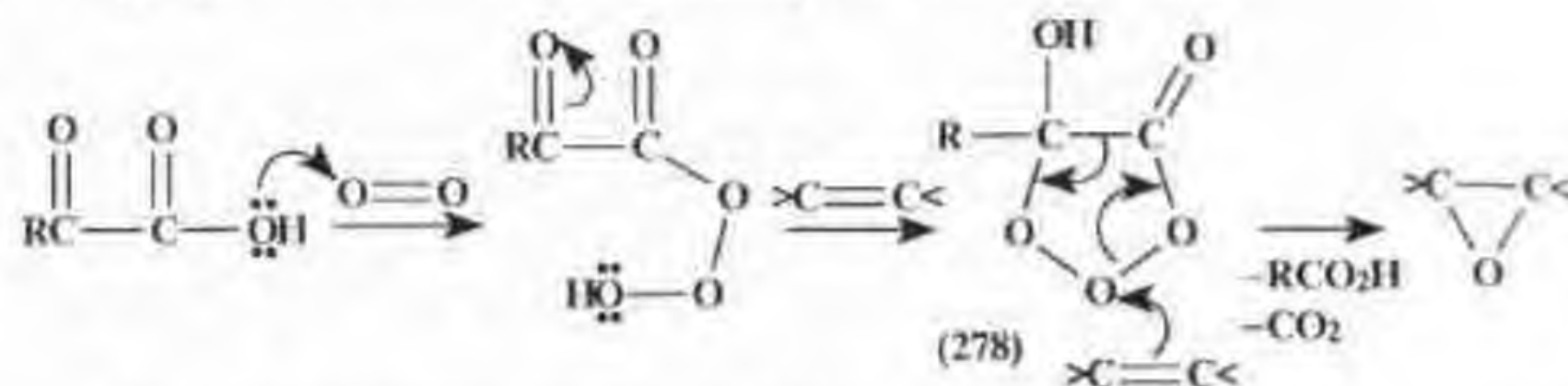
Карбонилпероксидами эпексидируются и другие электронодефицитные олефины, в частности, симметрично фторированные этилены³⁸¹.

Высказываются соображения, что эпексидирующей способностью обладают диоксэтаны^{103, 127, 374}, хотя прямые доказательства такой возможности отсутствуют. В работе³¹² этот процесс представляется как результат перегруппировки цвиттер-иона (275) в перэпексид (276) – аналог карбонилпероксида:

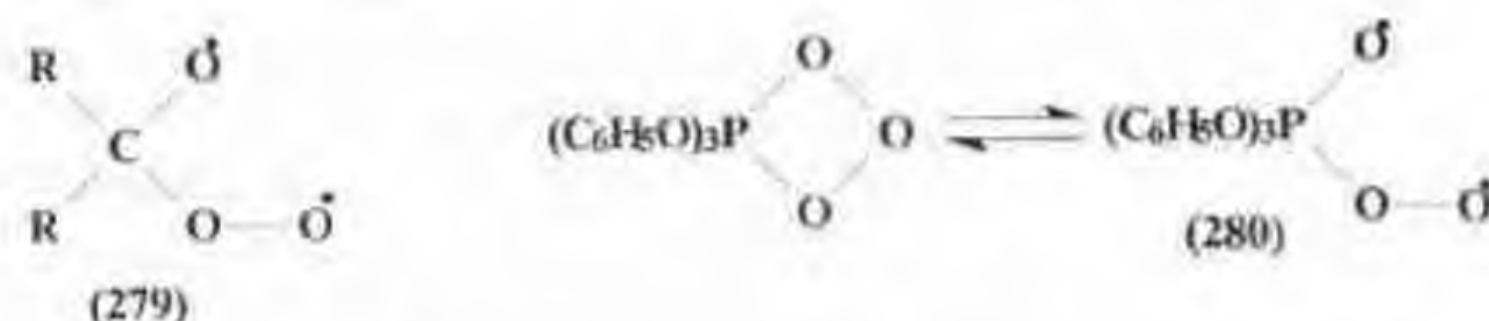


Предполагается, что триоксодан (277) также эпексидирует олефины в условиях озонирования алкинов при -70°C^{377, 378}.

В качестве эпексидирующего агента рассматривается триоксолан (278)¹⁰³, образующийся при окислительном декарбоксилировании α -кетокислот в присутствии синглетного кислорода ($T = -100 \div -50^\circ\text{C}$):



Эпексидирующей способностью обладает бирадикал (279)¹⁰⁴ озонид трифенилфосфита (280)¹⁰⁴:

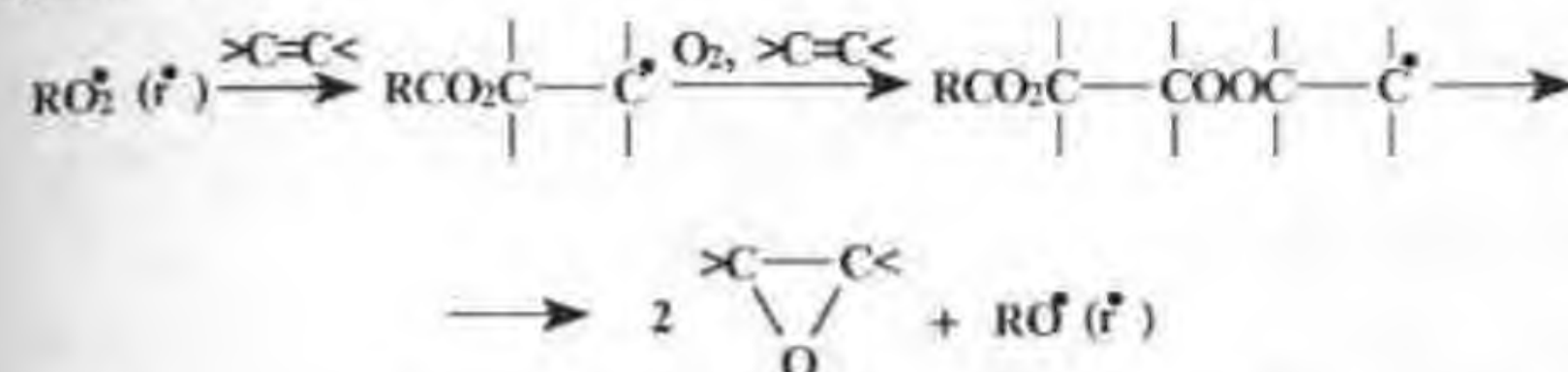


9.2. Радикальный механизм прямого эпексидирования алкенов молекулярным кислородом

Ряд напряжённых циклоалкенов: норборнен, винилнорборнен, этиленнорборнен^{102,103} и другие алкены – подвергаются автоокислению в широком интервале давления кислорода (до 60 атм.) по пути, исключаяющему образование гидропероксидов. В случае норборненов и его производных эта закономерность обусловлена, с одной стороны, повышенной реакционной способностью напряжённой кратной связи, а с другой – расположением экваториальных C–H связей к плоскости π -электронов под углом близким к 90°C , что существенно затрудняет образование аллильного радикала. В продуктах реакции отсутствуют ROOH и производные радикала RO \cdot , а выход оксиранов значительно превышает 50%, достигая в ряде случаев количественного (на превращённый олефин).

Реакция имеет все признаки радикального процесса: автоускорение, инициирование, ингибирование – и характеризуется экстремальной зависимостью скорости от концентрации кислорода. Например, в интервале давления 1–60 атм. максимальная скорость окисления метилового эфира 2-метилбицикло[2,2,1]-5-гептен-2-овой эндо-кислоты¹⁰³ достигается при 2,5 атм. ($[\text{O}_2] = 0,015$ моль/л, $[>\text{C}=\text{C}<] = 1,13$ моль/л). Замена кислорода воздухом тоже благоприятствует эпексидированию.

Как видно, реакция чувствительна к соотношению реагентов (олефин/ O_2), что согласуется с выводом авторов^{7,101,103,104} об ответственности за образование оксирана продукта их сополимеризации, с разложением которого восстанавливается исходный радикал (RO \cdot или r^\cdot -производный инициатора), ведущий цепь:



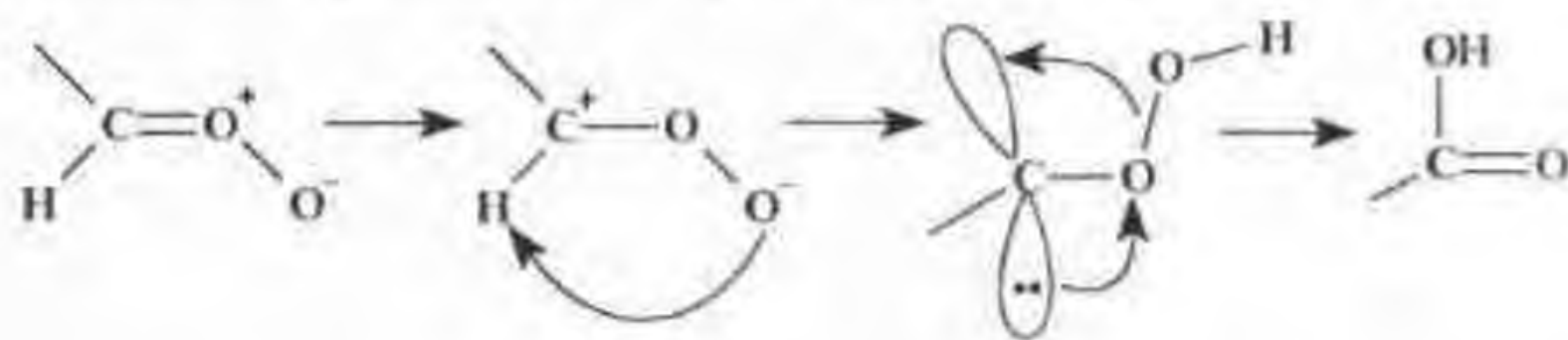
Аналогичные результаты получены при изучении кинетики окисления гексафторпропилена, специфика которого заключается не только в электродефицитности олефиновой связи и отсутствии α -C–H-связей, но и в повышенном сродстве фторированных углеводородов к кислороду, что может проявляться в стабилизации комплексов “олефин– $^1\text{O}_2$ ” и радикалов в целом. Установлено, что в реакции наряду с оксираном и полипероксидом образуются эквимолекулярные количества карбонилфторида ($\text{F}_2\text{C}=\text{O}$) и перфторацетилфторида ($\text{F}_3\text{CC}(\text{O})\text{F}$). Оксид перфторпропилена в условиях синтеза не распадается.

Интересно отметить, что в стальном реакторе выход оксирана и карбонилфторидов составляет соответственно 41 и 26%, а в тефлоновом их соотношение ещё больше изменяется в пользу окиси (70 против 25%). Причём при снижении температуры реакции со 140 до 100°C в тефлоновом реакторе карбонильные соединения вообще отсутствуют (при конверсии 34%).

Характерно, что указанный путь окисления проявляется параллельно с гидропероксидным направлением при ужесточении условий (повышение T , P) и в случае обычных олефинов: циклогексена, циклооктена, 2-метил-1-пентена^{101,103}. Так, при окислении последнего¹⁰³ ($T = 120^\circ\text{C}$, $P = 40$ атм.) основными продуктами являются соответствующий оксиран, полимерный пероксид и эквимолекулярные количества ацетона, муравьиной и уксусной кислот. Причём, скорость образования оксирана значительно больше скорости накопления продуктов превращений аллильных и алкильных пероксидных радикалов.

Рассмотрим две версии механизма распада полипероксидных цепей, отличающиеся тем, что образованию оксиранов в первом случае сопутствует полная деструкция олефиновой связи через диоксэтаны^{23,101} (схема 9.1), а во втором – через мольозониды (триоксоланы) и далее – интермедиаты Крига и озониды (схема 9.2). И диоксэтаны, и озониды способны продуцировать в конечном итоге карбонильные соединения.

При выходе из микрообъёма возбуждённая молекула карбонилоксида способна изомеризоваться в карбоновую кислоту



Такой механизм расщепления олефиновых связей позволяет предвидеть, например, при окислении стирола кислородом^{7,101,122} параллельное образование бензальдегида и бензойной кислоты. Причём образование последней по пути, не связанному с окислительной трансформацией альдегида (а это устанавливается кинетически), является косвенным признаком, подтверждающим образование карбонильных соединений по схеме 9.2.

Веские аргументы в пользу того, что именно триоксоланы и озониды, а не диоксэтаны выступают в качестве предшественников карбонильных соединений, получены при окислении алкенов меченым кислородом в присутствии нодозилбензолов и комплексов никеля(II) (см. п. 8.1.).

Установлено, что в процессе реализации полипероксидного механизма окисления алкенов образуется два типа эмиттеров хемолюминисценции¹²³.

На основании вышесказанного можно заключить, что из трёх теоретически возможных эмиттеров: диоксэтан, карбонилксид и синглетный кислород – наиболее предпочтительными являются два последних.

Не исключено, что при окислении алкенов кислородом в области высоких давлений^{101,302,303}, наряду с радикальным полипероксидным механизмом реализуется молекулярный механизм, о котором речь пойдёт ниже.

9.3. Гипотетический молекулярный поликислородный механизм окисления алкенов и других субстратов. Некоторые алгоритмы глубокого окисления алкенов

9.3.1. Общая характеристика. Циклический тетраоксидный интермедиат. Окисление кетонов

Принципиально новые закономерности установлены при окислении алкенов, диенов и других электронообогащённых субстратов (ацетиленов, аминов, сульфидов) при повышенном давлении ($P > 20$ бар) и температуре

($> 90^\circ\text{C}$) в полярном растворителе (ацетонитриле) в отсутствие катализаторов и инициаторов²².

Окисление алкенов и диенов при давлении 28–70 бар и температуре 100–125 $^\circ\text{C}$ характеризовалось следующими особенностями.

Наряду с эпоксидами образуются продукты более глубокого окисления, в том числе и расщепления по олефиновой связи (альдегиды, кислоты и др.). При окислении 1,3-диенов действие кислорода направлено на одну из двойных связей, 1,4-присоединение кислорода и дальнейшие превращения не реализуются.

Для реакции характерна исключительная транс-селективность. В ряду транс-олефинов скорость окисления пропорциональна потенциалу окисления олефина и имеет первые порядки по олефину и кислороду. Цис- β -метилстирол окисляется значительно медленнее, чем соответствующий транс-изомер, а цис-стильбен, в отличие от транс-стильбена, не окисляется вообще (при равенстве окислительных потенциалов). Цис-стильбен, однако, в смеси с транс-изомером окисляется с такой же скоростью. При этом в продуктах окисления имеются следы цис-эпоксида.

Специфическое расщепление олефинов по двойной связи доминирует и при наличии активных α -C–H-связей. Например, симметричный олефин – транс-5-децен подвергается симметричному расщеплению, образуя C_2 -кислоту (21%) при выходе транс-эпоксида – 35%, C_4 -кислоты – 6% и C_{10} -спиртов – 31%, однако, C_2 -кислота и кислоты с более длинной цепью не образуются. Вклад окисления по двойной связи возрастает при повышении давления.

Реакция окисления при высоком давлении весьма чувствительна к стерическим препятствиям. Так, дитретбутилэтилен, трифенилэтилен, и фенантрен в этих условиях не реагируют.

В числе основных продуктов окисления во многих случаях с помощью ГЖ-хроматографии были идентифицированы альдегиды. Однако последние в условиях реакции легко окисляются в кислоты, что подтверждено на примере бензальдегида. С помощью ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии показано, что фактически продуктом реакции является некий предшественник альдегида, который трансформируется в него лишь в условиях хроматографирования.

Важная закономерность установлена при изучении окисления циклических третичных аминов и тиоэфиров – скорость реакции существенно зависит от размера цикла и возрастает в ряду аминов:

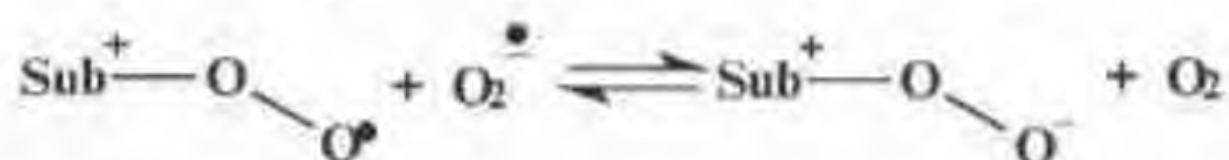
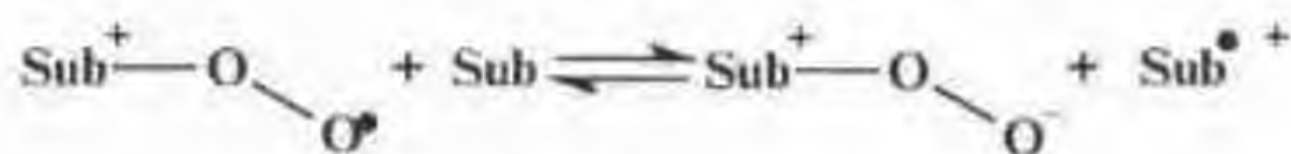
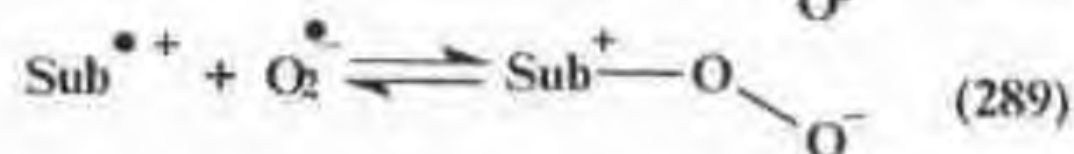
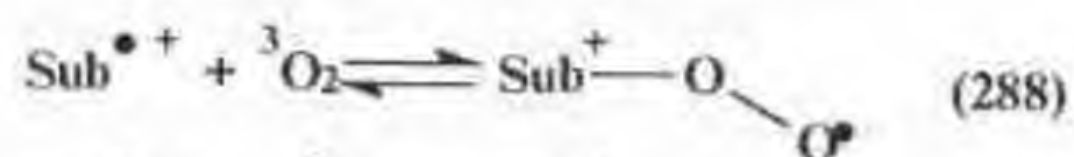
шестиленный < пятиленный < семиленный.

В ряду циклических тиоэфиров порядок изменения относительных скоростей несколько иной:

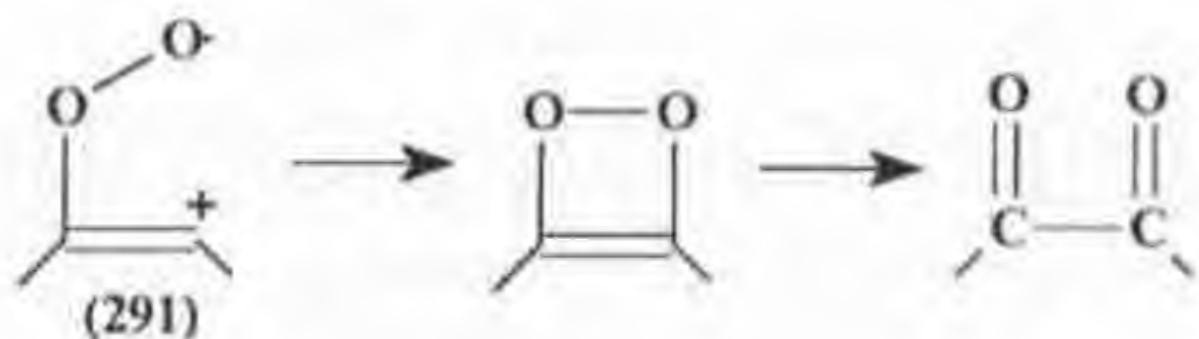
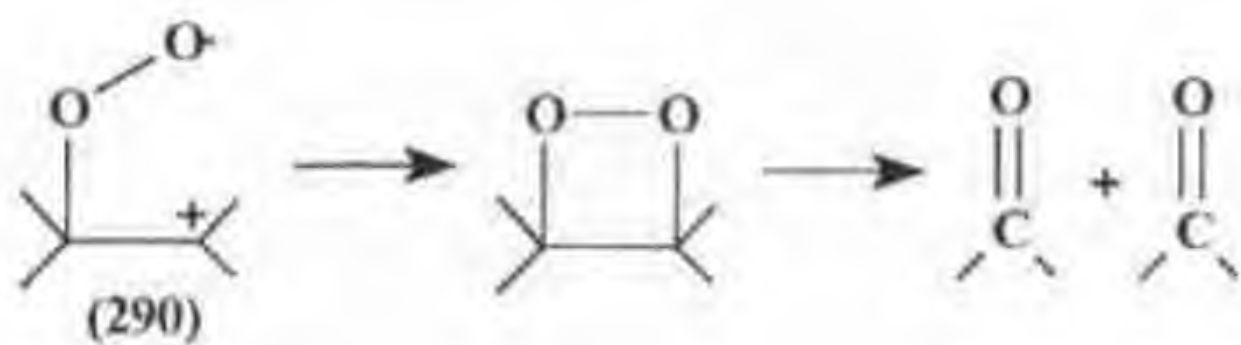
шестиленный < семиленный < пятиленный.

Как видно, в обоих случаях наименее реакционноспособны шестичленные циклические субстраты (Sub.).

Авторы работы²³ предполагают, что механизм окисления в исследуемых условиях реализуется через образование планарного катион-радикала (288) и цвиттер-иона (289):

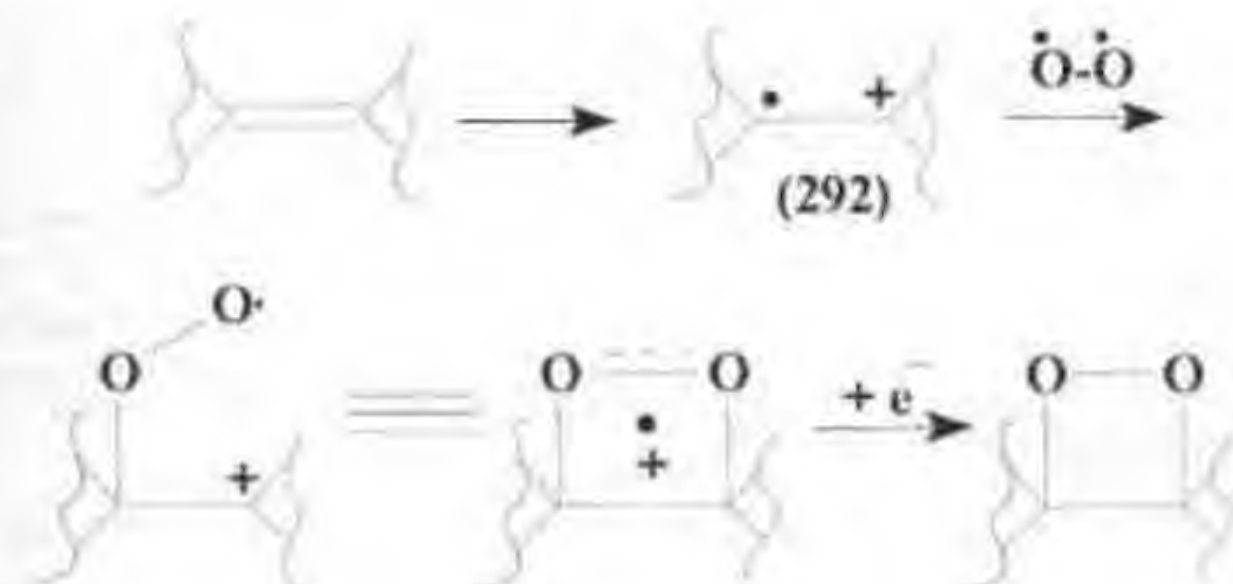


В случае третичных аминов и сульфидов в качестве окислителей выступают цвиттер-ионы ($\text{Sub}^+-\text{O}-\text{O}^-$), а алкенов и ацетиленов – диоксэтановая (290) и диоксэтеневая (291) структуры, образующиеся на основе катион-радикалов:



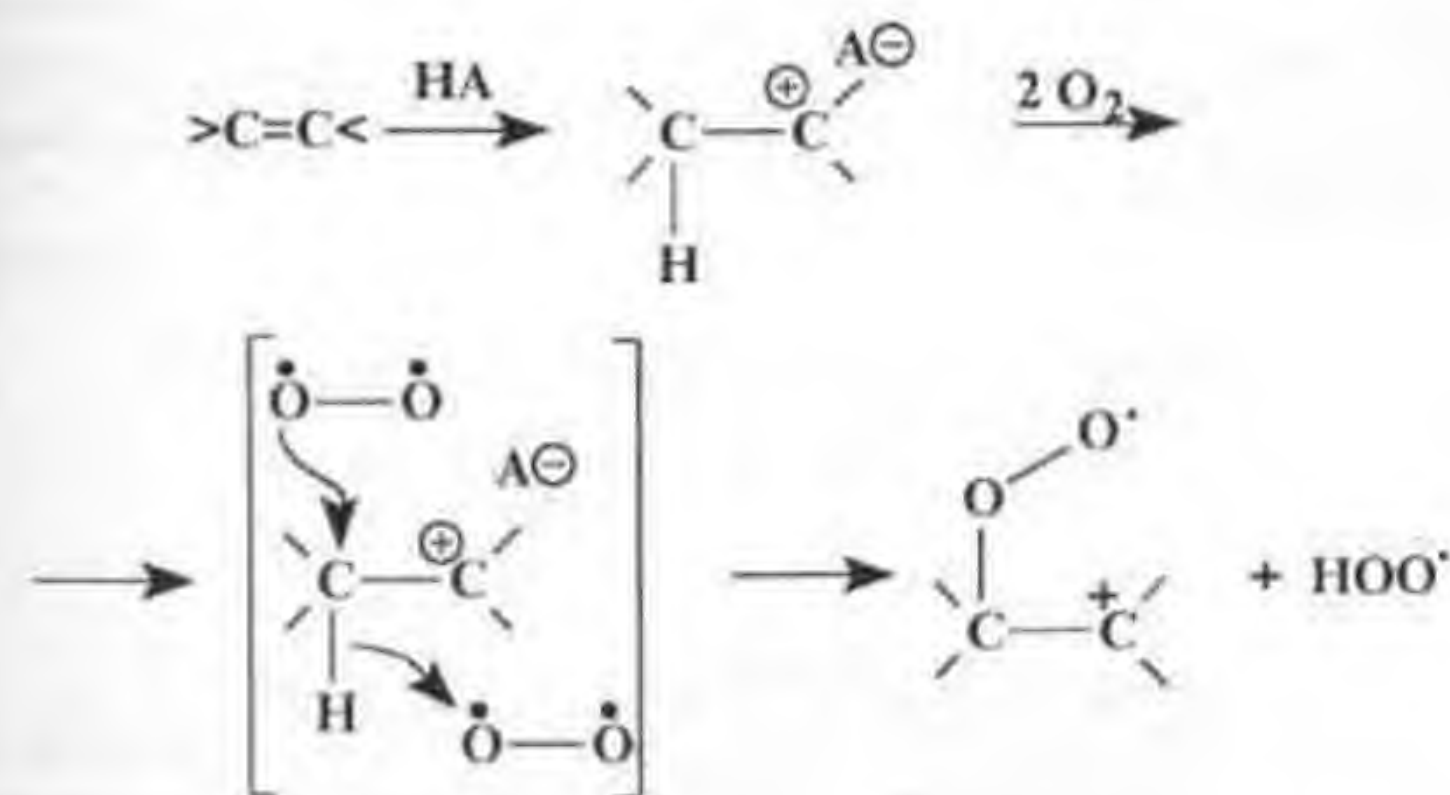
Выводы о возможности образования на основе алкена катион-радикала (292) сделаны на основании данных^{23,24} об окислении кислородом в

электрохимической ячейке таких oleфинов, как адамантациденадамантан и подобных ему полицикленов в диоксэтане:

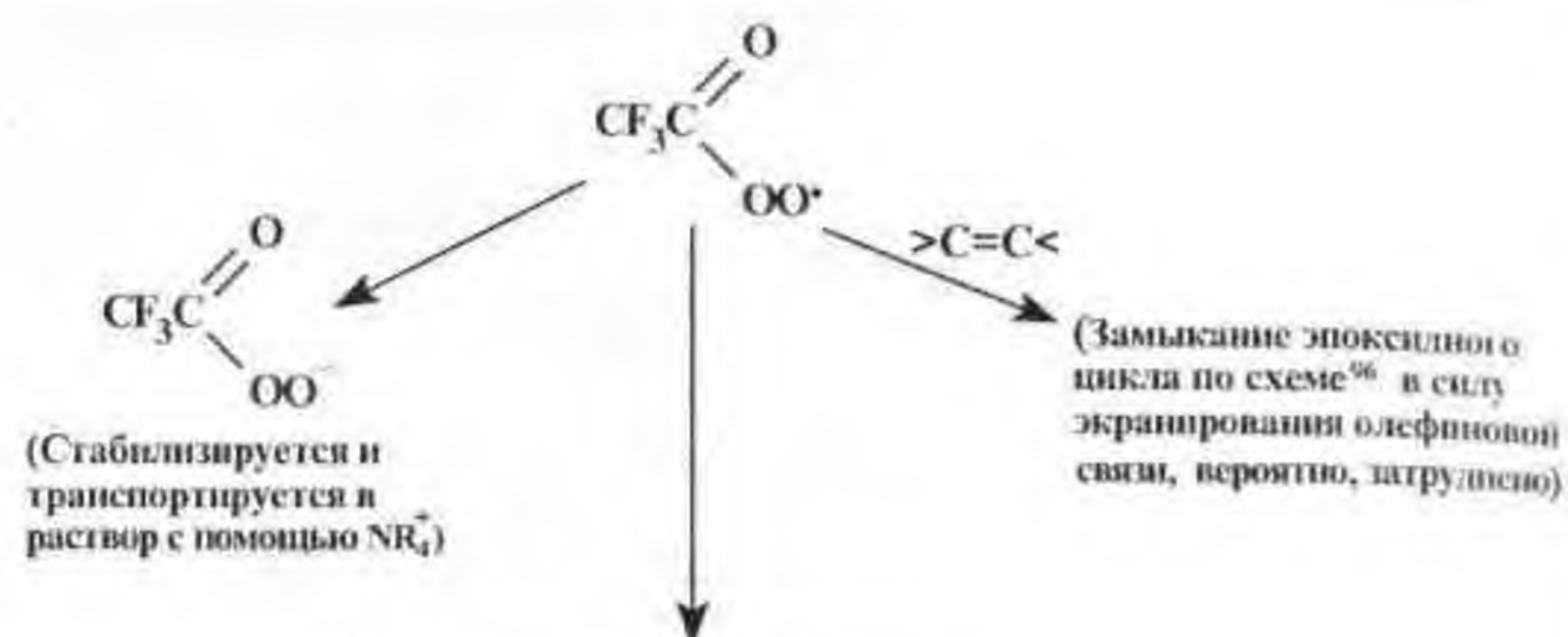


Следует, однако, отметить, что окисление указанных цикленов осуществляется в кислой среде в смеси растворителей $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}:(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (20:1:1 по объёму) в присутствии катализатора межфазного переноса (солей тетраэтиламмония).

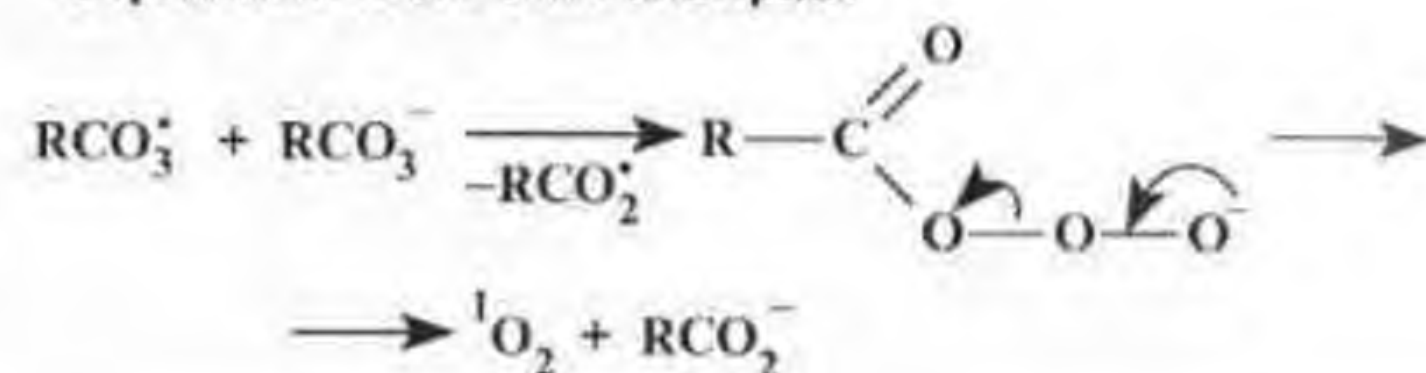
В этих условиях возможны процессы, связанные с протонированием oleфиновой связи и образованием устойчивого карбокатиона, способного, вероятно, далее трансформироваться в катион-радикал (290), в частности, по выгодному в энергетическом плане синхронному механизму:



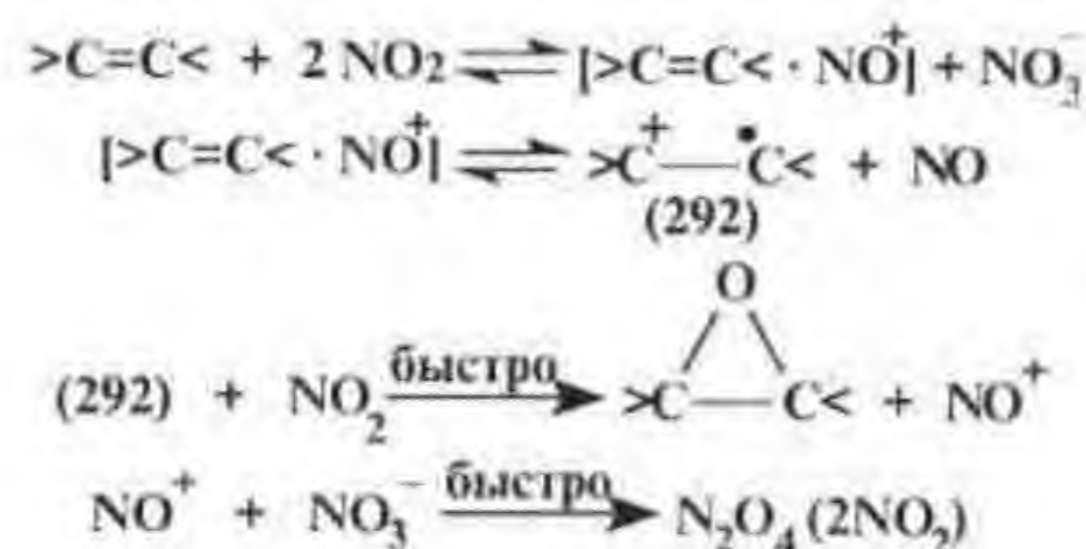
Не исключено также генерирование на катоде супероксид-иона ($\text{O}_2^{\bullet-}$), который может ацилироваться кислотой либо ангидридом кислоты и далее претерпевать ряд превращений²⁵⁻²⁷:



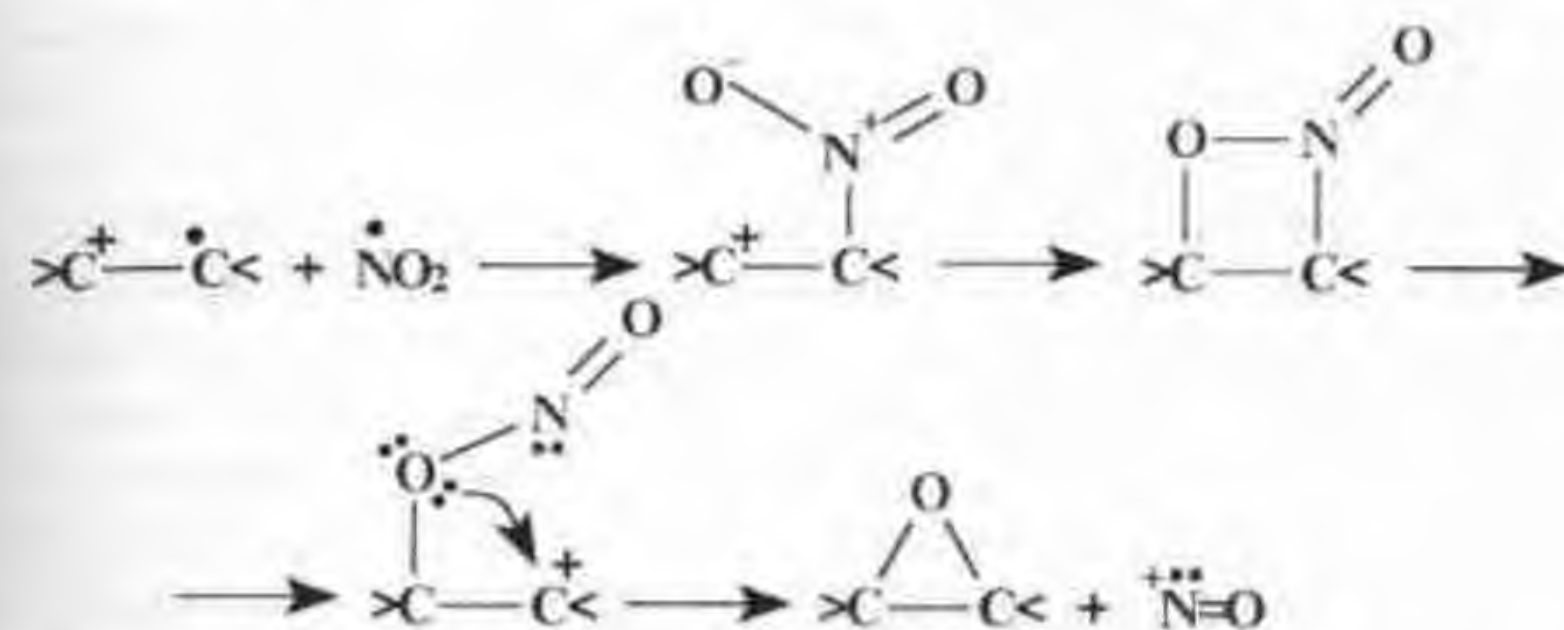
Образование синглетного кислорода:



Образование катион-радикала типа (292) постулировал Д. Кочи⁹⁸ при изучении окисления стерически затруднённых адамантил- и арилзамещённых алкенов кислородом в присутствии каталитических количеств NO_2 . Предварительно было установлено, что диоксид азота сам способен окислять адаманталиденадамантан с образованием в качестве интермедиата катион-радикала (292):

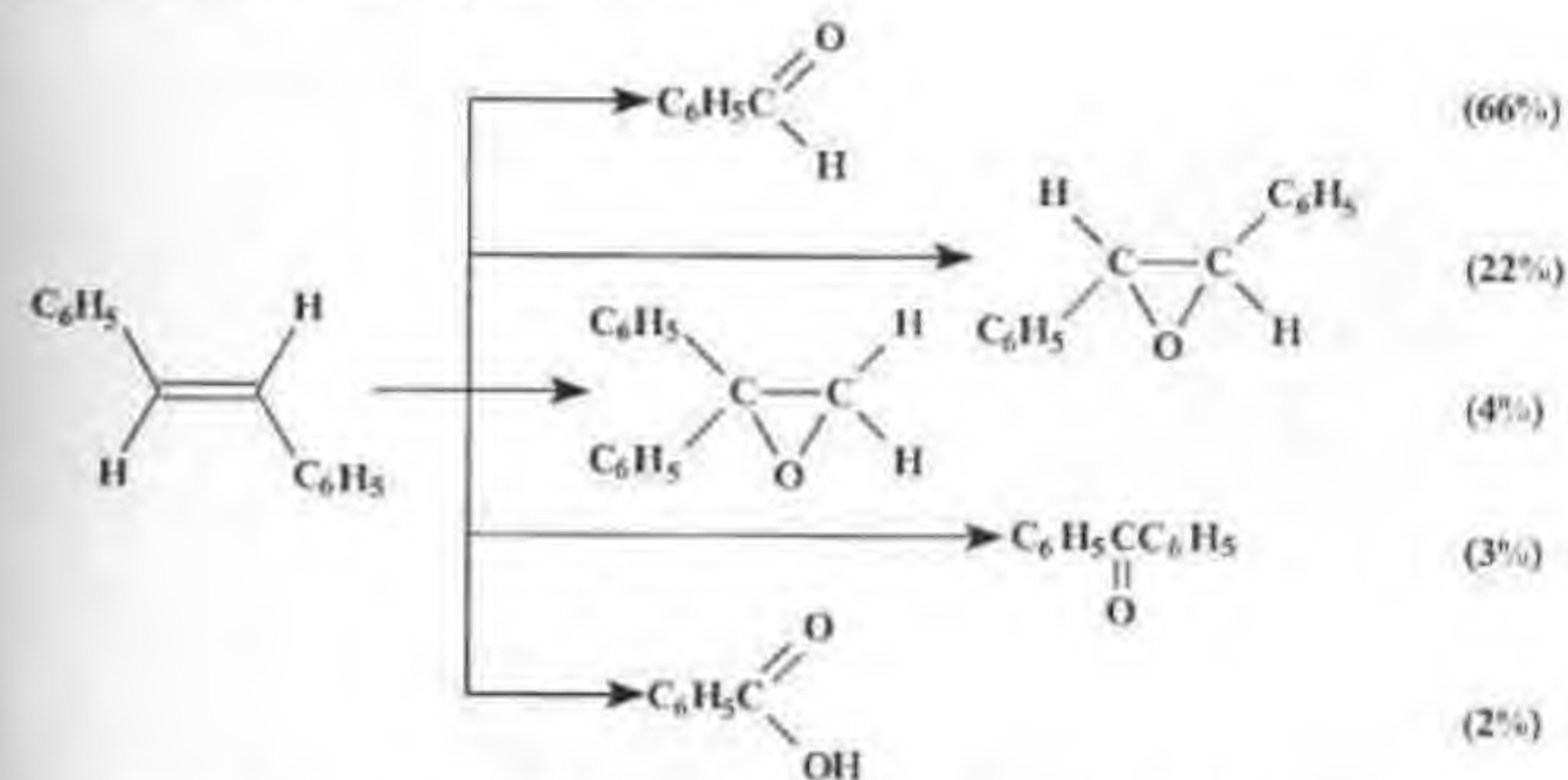


Стадию образования эпексидного цикла можно представить в следующем виде:



При использовании в качестве окислителя кислорода в присутствии незначительных количеств NO_2 механизм, по видимому не изменяется, функция O_2 сводится к окислению NO и постоянной регенерации NO_2 .

Высказанное авторами работы⁹⁶ предположение о механизме прямого окисления субстратов по электроноизбыточным центрам не позволяет объяснить стереохимических особенностей и многообразия продуктов реакции. Например, окисление транс-стильбена в ацетонитриле кислородом воздуха при $P=70$ бар и $T=100^\circ\text{C}$ приводит к образованию следующих продуктов (степень конверсии - 73%):

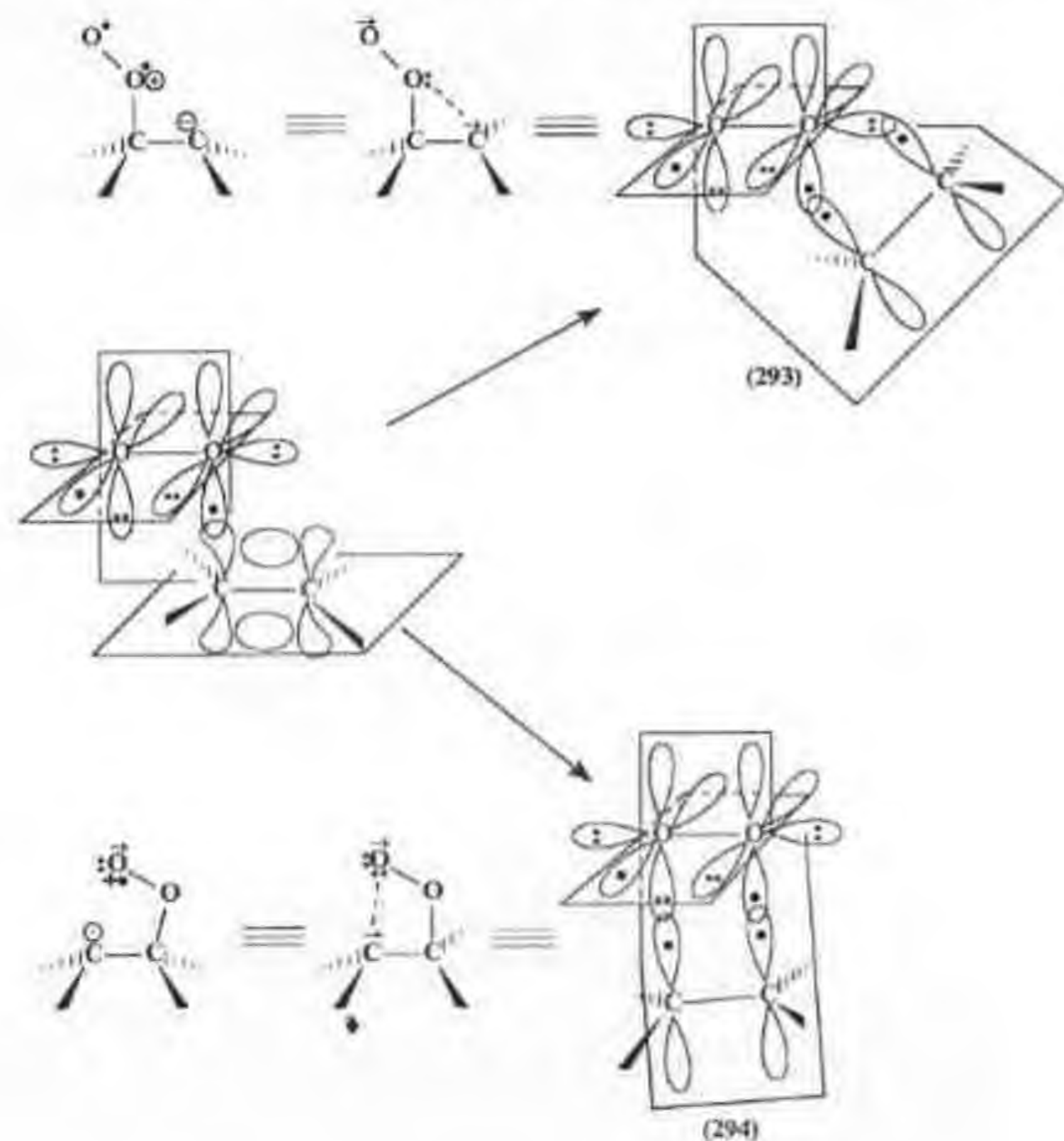


Нами предложена концепция ассоциативного механизма, которая удовлетворительно объясняет основные закономерности и пути образования всей гаммы продуктов окисления олефинов и других электронообогатённых субстратов триплетным кислородом при повышенном давлении⁹⁷.

В её основу положены представления о том, что при переходе от обычного к повышенному давлению кислорода параллельно с подавлением диссоциа-

тивных радикальных процессов и затруднением диффузии радикалов (окисление по α -C-H-связям ингибируется) усиливается тенденция к уплотнению молекул кислорода и образованию метастабильных поликислородных структур. В рамках этих представлений специфические особенности процесса: исключительная транс-селективность, образование продуктов отщепления и перегруппировок, тонкая зависимость скорости окисления от размеров цикла исходных аминов и сульфидов – позволяют сделать вывод о его протекании через высокоупорядоченные ассоциативные циклические комплексы, конформационная устойчивость которых в значительной степени определяется структурой субстрата. Исходя из электронной структуры триплетного кислорода, заключающей в себе две взаимно перпендикулярные плоскости с тремя электронами в каждой, можно представить два типа "π-π"-комплексов "олефин- $^3\text{O}_2$ " (схема 9.3).

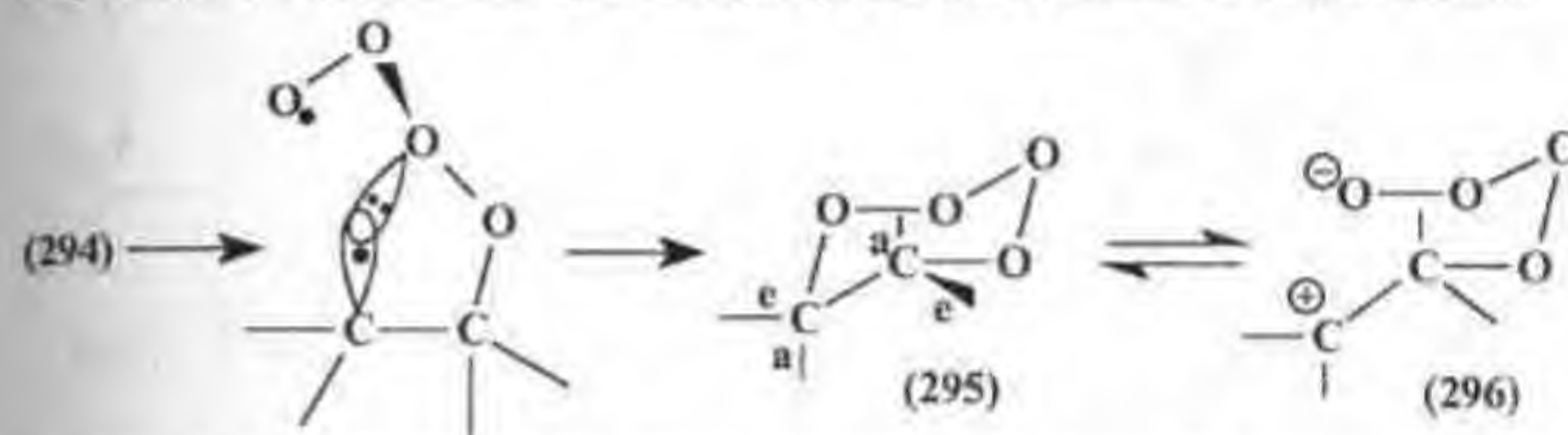
СХЕМА 9.3. Вероятные структуры π-комплекса "алкен- $^3\text{O}_2$ "



Комплекс типа диоксэтана (294) представляется более выгодным, чем его изомер типа оксирана (293) в связи с меньшими искажениями перекрывающихся орбиталей.

Структуры (293) и (294), по-видимому, жёстко фиксированы, поскольку изомеризация исходного олефина в условиях окисления не имеет места. Превращение их в диоксэтан блокировано спиновым запретом, а замыкание эпиксидного цикла оказывается невозможным из-за больших энергетических затрат на отщепление атомарного кислорода и невыполнения стерического условия ($\varphi=180^\circ\text{C}$, см. (41)).

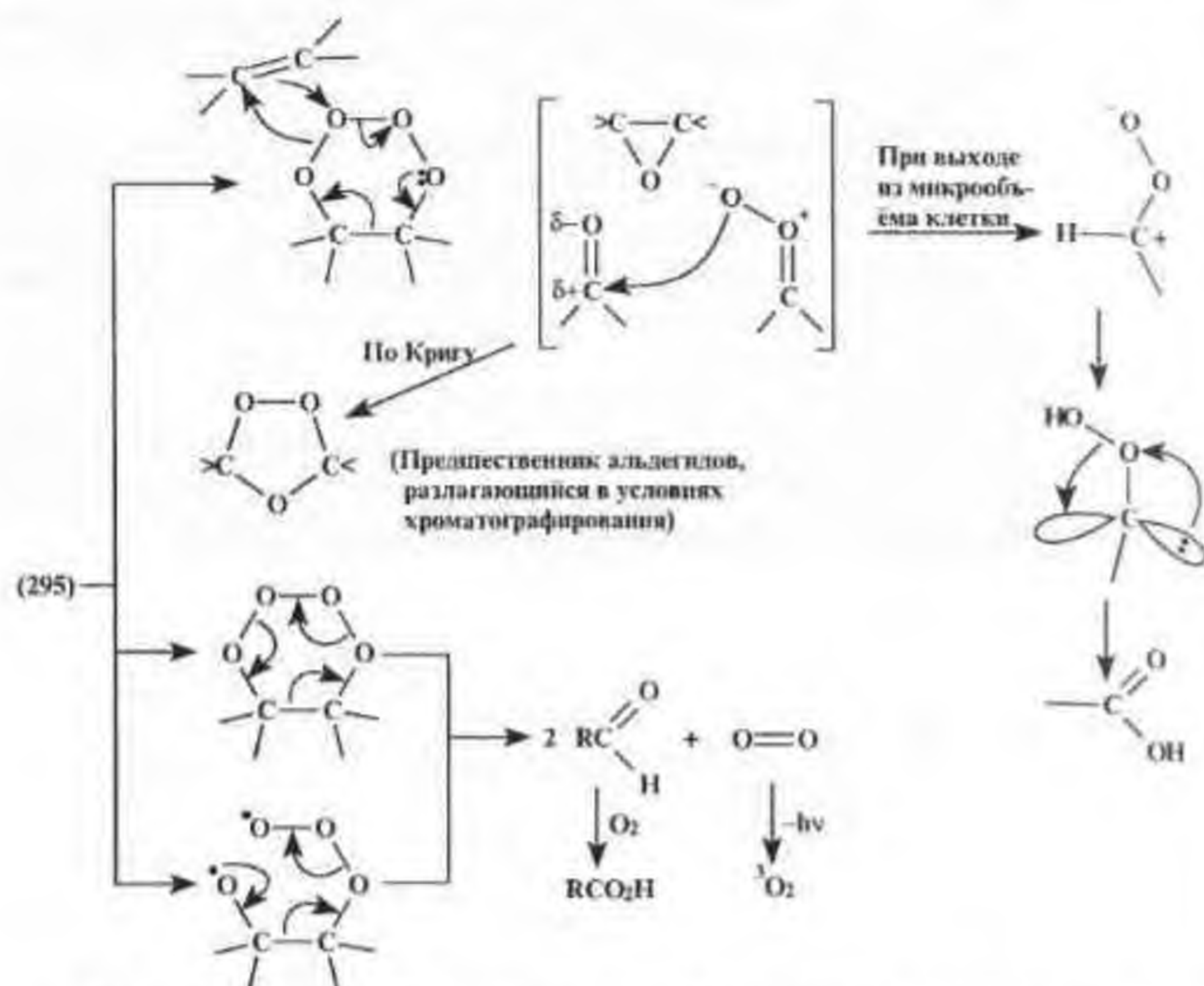
Процессы окисления олефинов при повышенном давлении $^3\text{O}_2$ получают объяснение, если допустить возможность ассоциации комплексов (293) и (294) не с олефином¹⁰¹, а со второй молекулой кислорода, что снимает спиновой запрет и приводит к образованию тримолекулярного шестичленного аддукта (295):



Если в условиях радикально-цепного окисления (схема 9.1) увеличение давления кислорода выше определённого предела препятствует ассоциации аддукта "олефин- $^3\text{O}_2$ " со второй молекулой субстрата и замедляет реакцию, то для образования (295) избыток $^3\text{O}_2$ необходим.

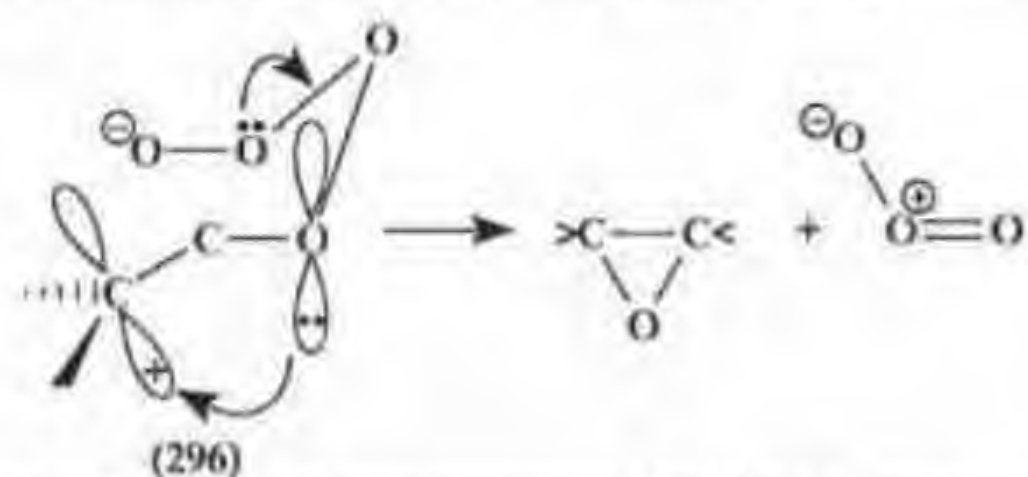
Устойчивость (295) в высокой степени зависит от торсионного напряжения в циклах, а значит – величины и пространственной ориентации заместителей в субстрате. Судя по результатам окисления олефинов, конформационно устойчивые структуры образуют лишь транс-изомеры подобно тому, что наблюдалось при окислении полярных олефиновых связей алкилпероксианионами (см. п. 4.1.).

Как будет показано ниже, атака олефина на тетраоксид (295) или поляризация связи C-O (в предельном случае – образование контактной ионной пары (296)) логически приводит к целому ряду гетеролитических превращений, связанных с выгодным в энергетическом отношении синхронным перемещением электронных пар. При этом образуются обогащенные энергией интермедиаты (карбонилксид, озон, синглетный кислород, производные карбена), что характерно для энергоёмких процессов, протекающих в жёстких условиях (p,T). Характер превращений тетраоксида (295) можно представить следующим образом:



Вклад разложения (295) на альдегид и $^1\text{O}_2$, вероятно, незначителен, так как основным продуктом реакции чаще всего является предшественник альдегида, разлагающийся в условиях хроматографирования.

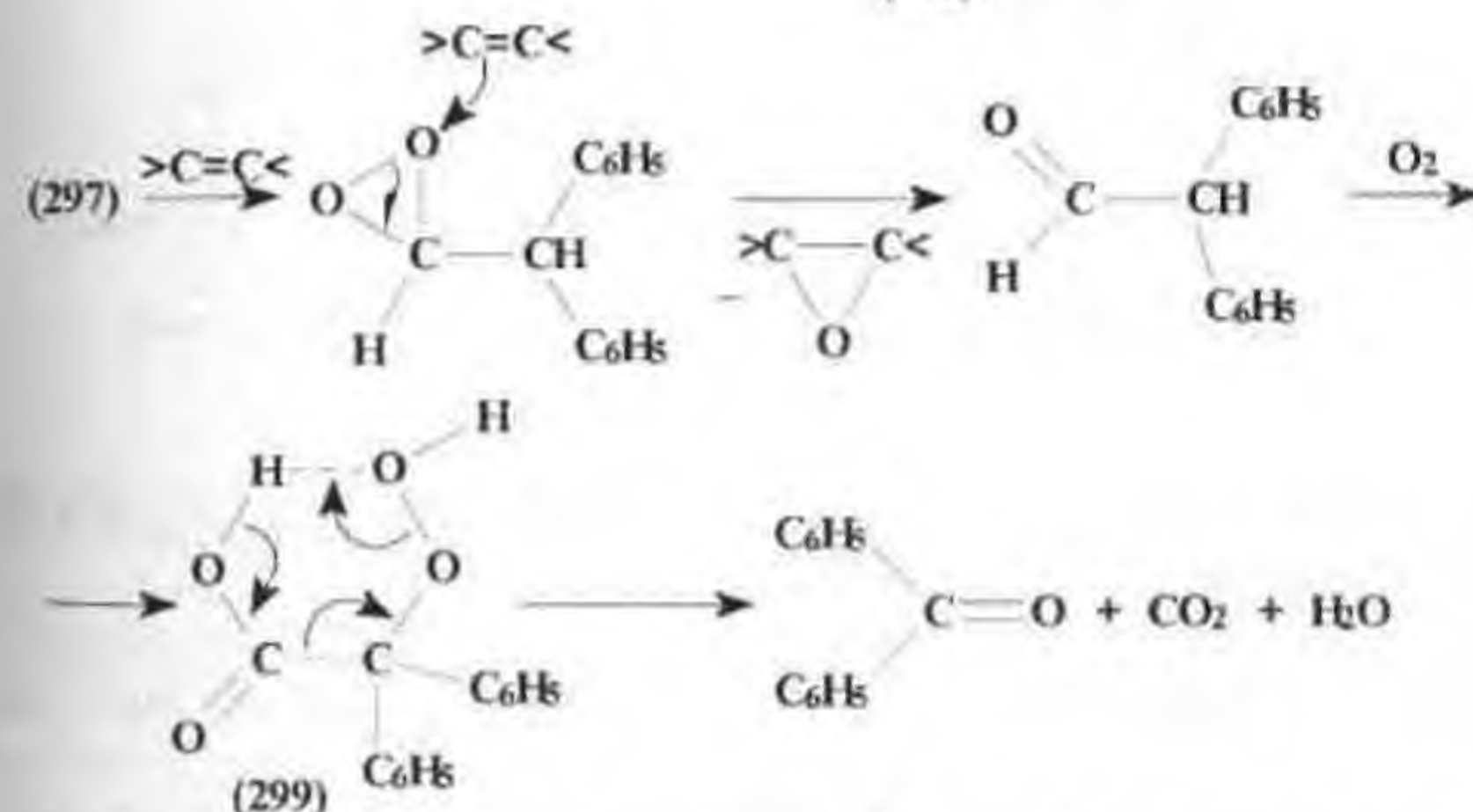
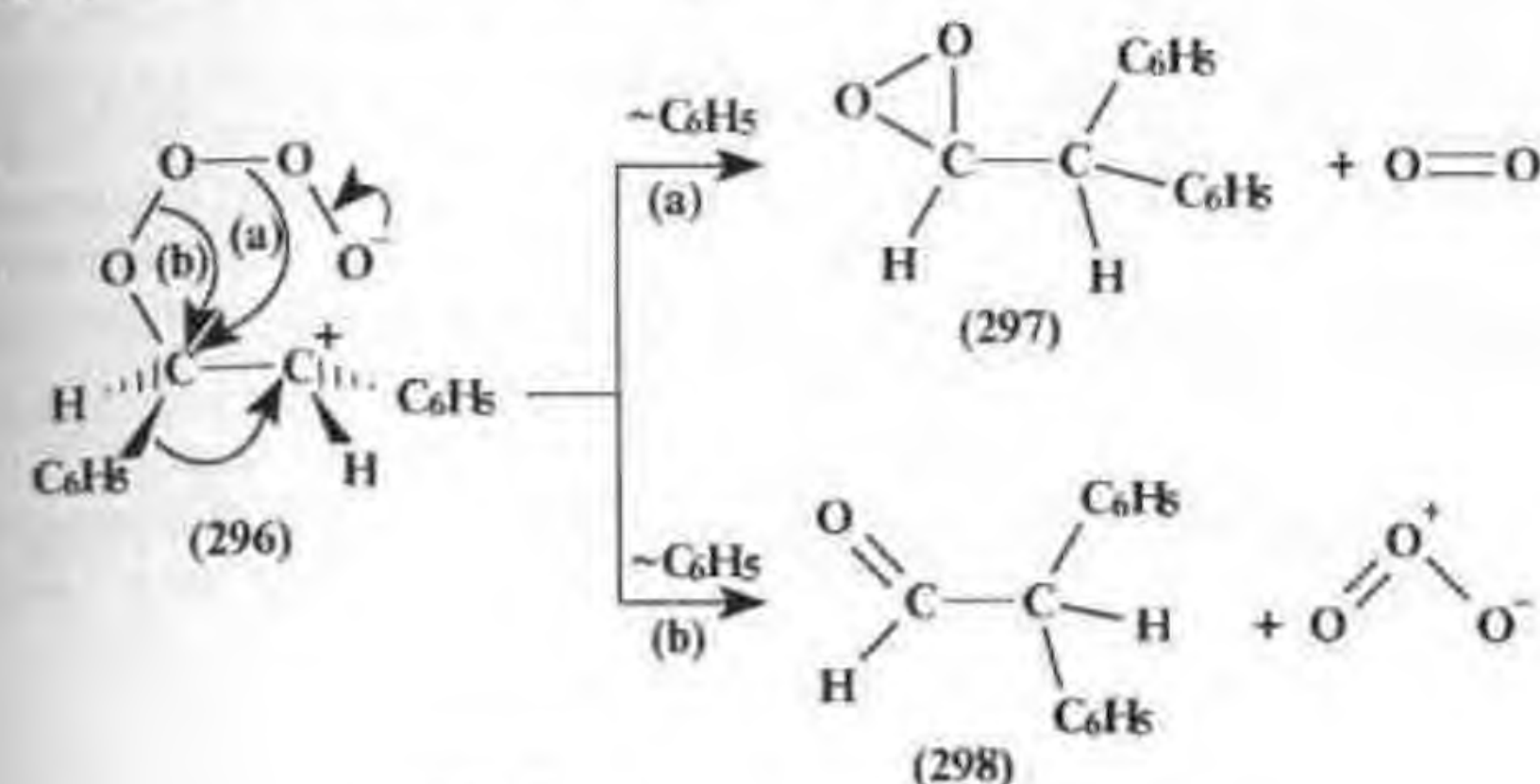
В продукте гетеролиза связи C-O (296) ориентация орбиталей создает предпосылки для замыкания эпексидного цикла с выбросом молекулы озона,



подобно тому, как образуется перэпоксид (276) из цвиттер-иона (275) в условиях окисления алкенов синглетным кислородом^{М.З.М.}

Поляризация или гетеролиз связи C-O в (295) допускает также воз-

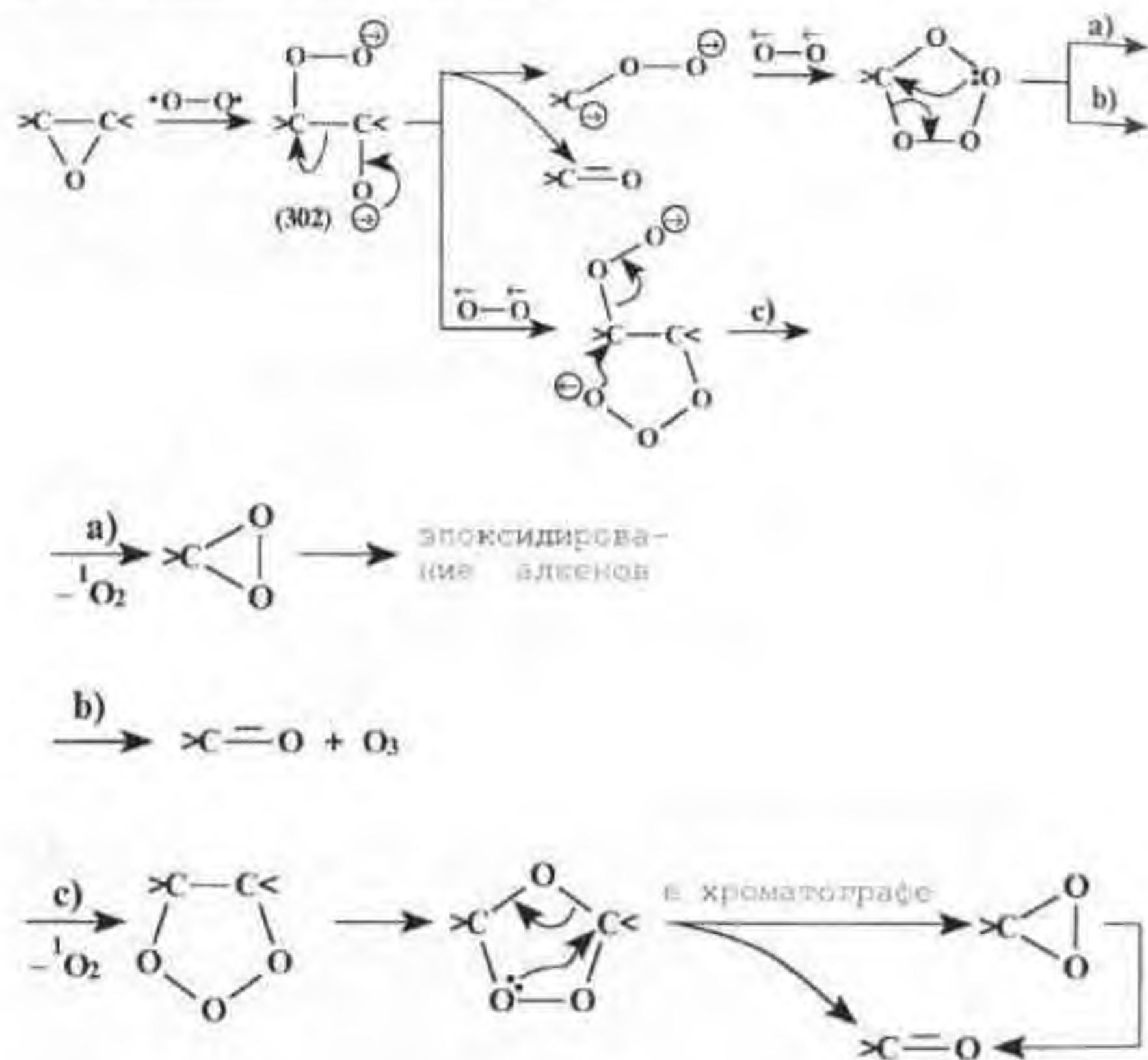
можность перегруппировки, ведущей к образованию кетонов, альдегидов, а в случае транс-стильбена – бензофенона:



Значительный выход в исследуемой реакции оксиранов позволяет предположить, что из двух возможных направлений (296a,b) образование эпексидирующего агента – диоксирана (297) – более предпочтительно, чем альдегида (298), преобразующегося через (299) в бензофенон, выход которого не превышает 3%.

На примере реакции окисления транс-5-децена можно видеть, что именно перегруппировка в ионной паре типа (296) с последующим декарбоксилированием по типу (299) и окислением образующегося дибутилкетона (300) приводит к образованию кислот C_3 и C_4 . Механизм окисления (300) при высоком давлении

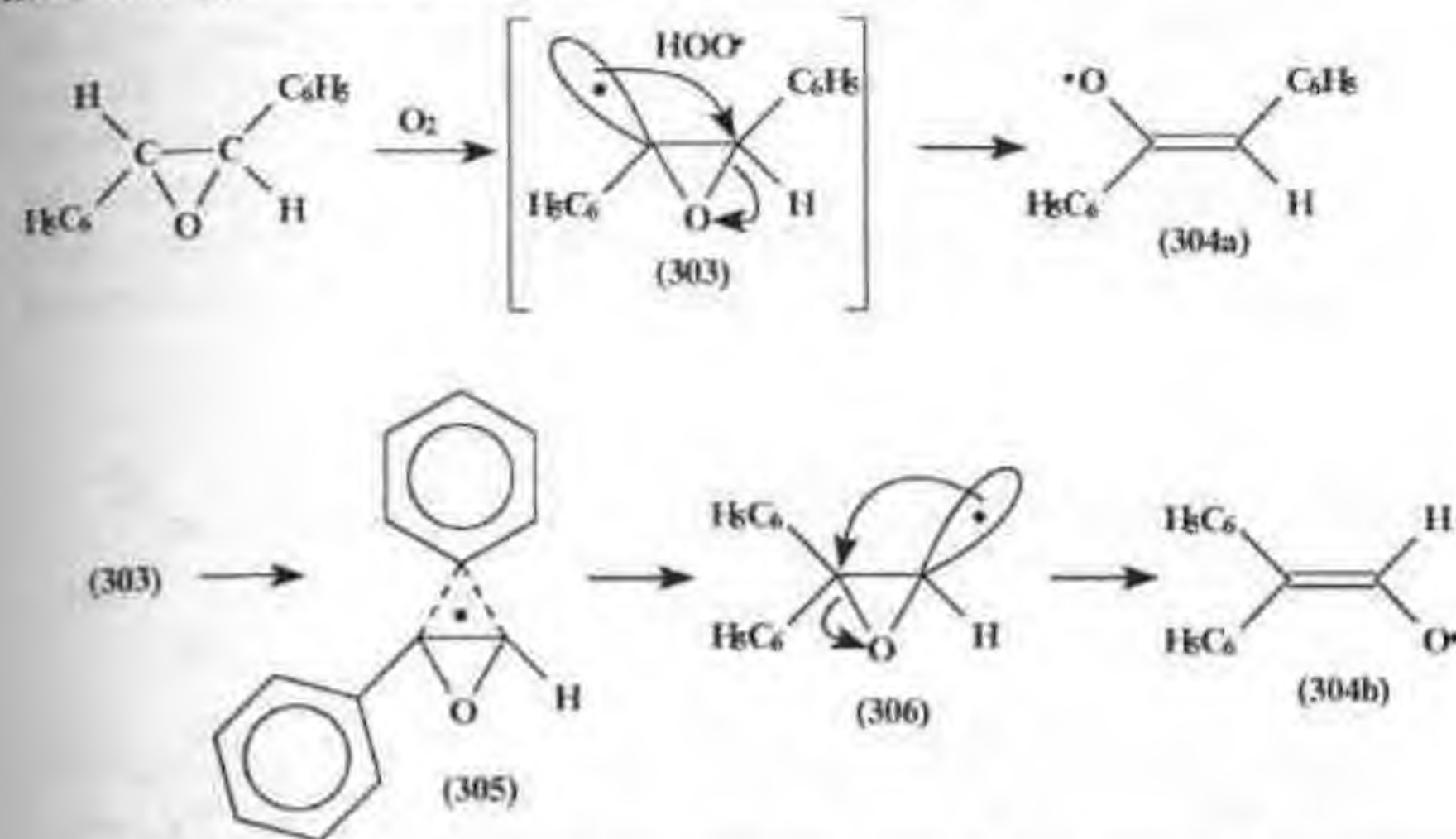
Но прежде, чем представить возможные механизмы реализации таких направлений, отметим, что в случае атаки $^1\text{O}_2$ на $\sigma_{\text{C-O}}$ оксиранового цикла, подобной атаке на $\pi_{\text{C=C}}$ и $\pi_{\text{C=O}}$ кетонов, становится возможным значительное опережение накопления предшественников альдегидов – озонидов – в сравнении с выходом оксиранов:



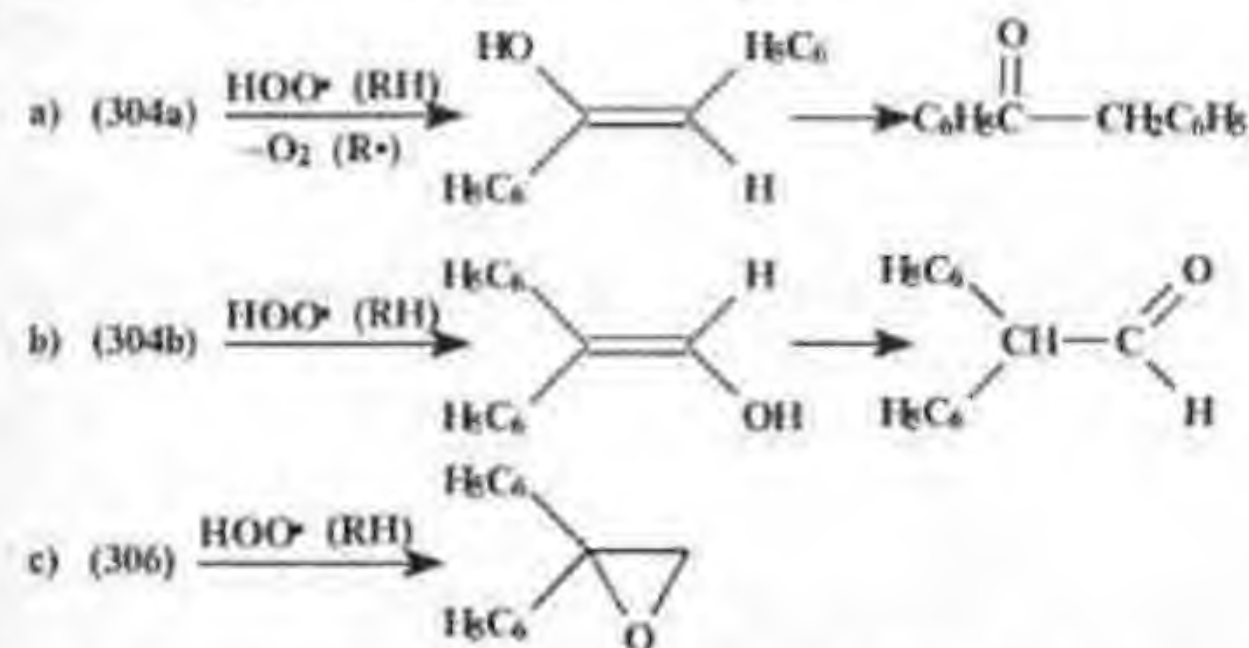
Разрыв связи C-C в триплетном бирадикале (302) ещё более (по крайней мере – не менее) вероятен, чем в мольозониде, но при этом образуется триплетный бирадикальный изозлектронный аналог карбонилоксида, что исключает дальнейшее развитие процесса по Кригу. Однако включение в процесс ещё одной молекулы $^1\text{O}_2$ приводит к образованию либо пары “диоксиран- $^1\text{O}_2$ ”, либо карбонильного соединения и озона.

Если же радикальный окислитель ($^1\text{O}_2$, ROO^\bullet и др.), атакуя оксирани,

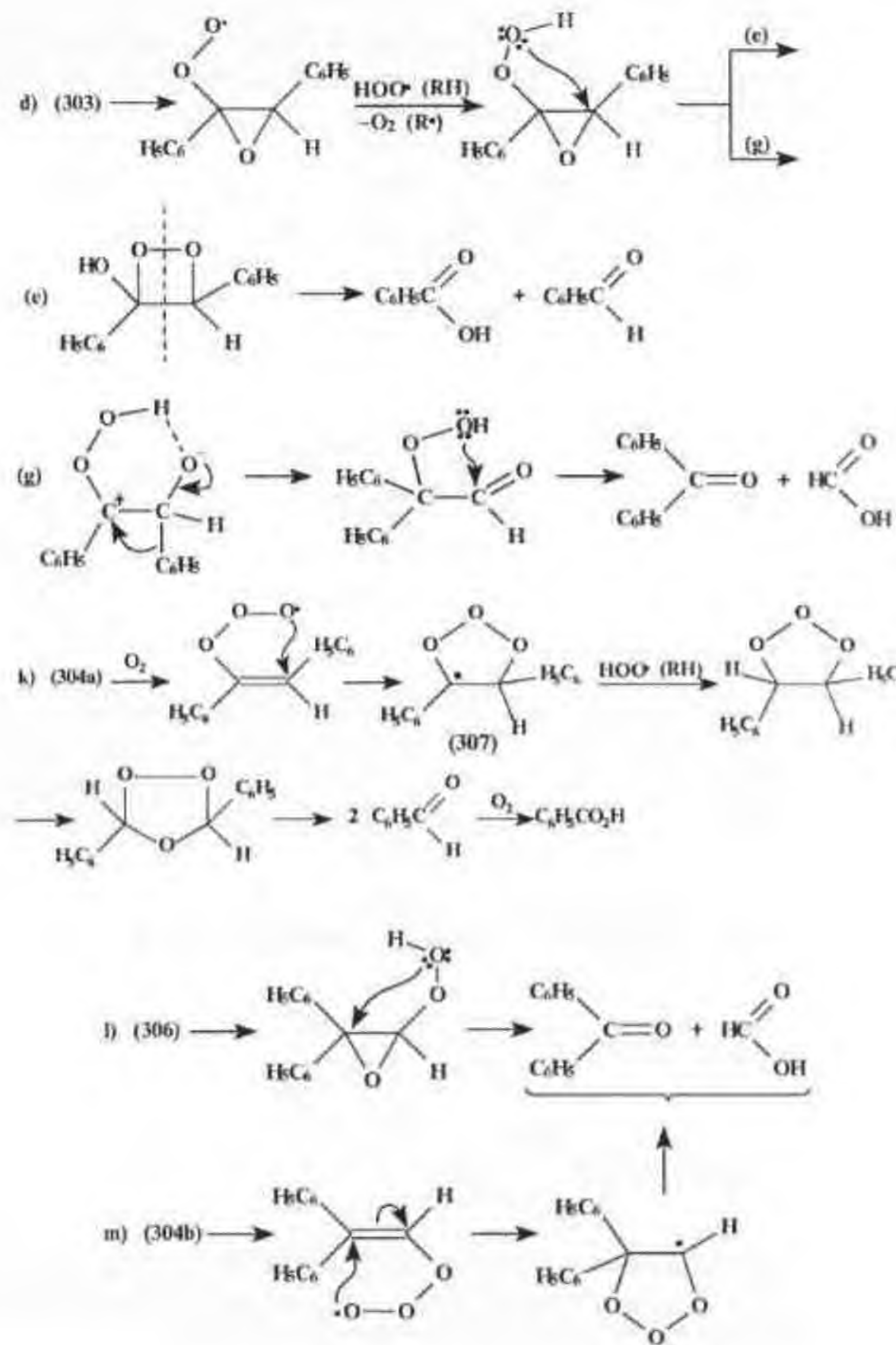
например, оксид стирьбена, отщепляет атом водорода у эпексидного цикла, то образуется базисный радикал (303), подвергшийся изомеризации в сравнительно устойчивые еноксильные радикалы (304a,b), как с миграцией фенильного фрагмента (304b), так и без неё (304a)



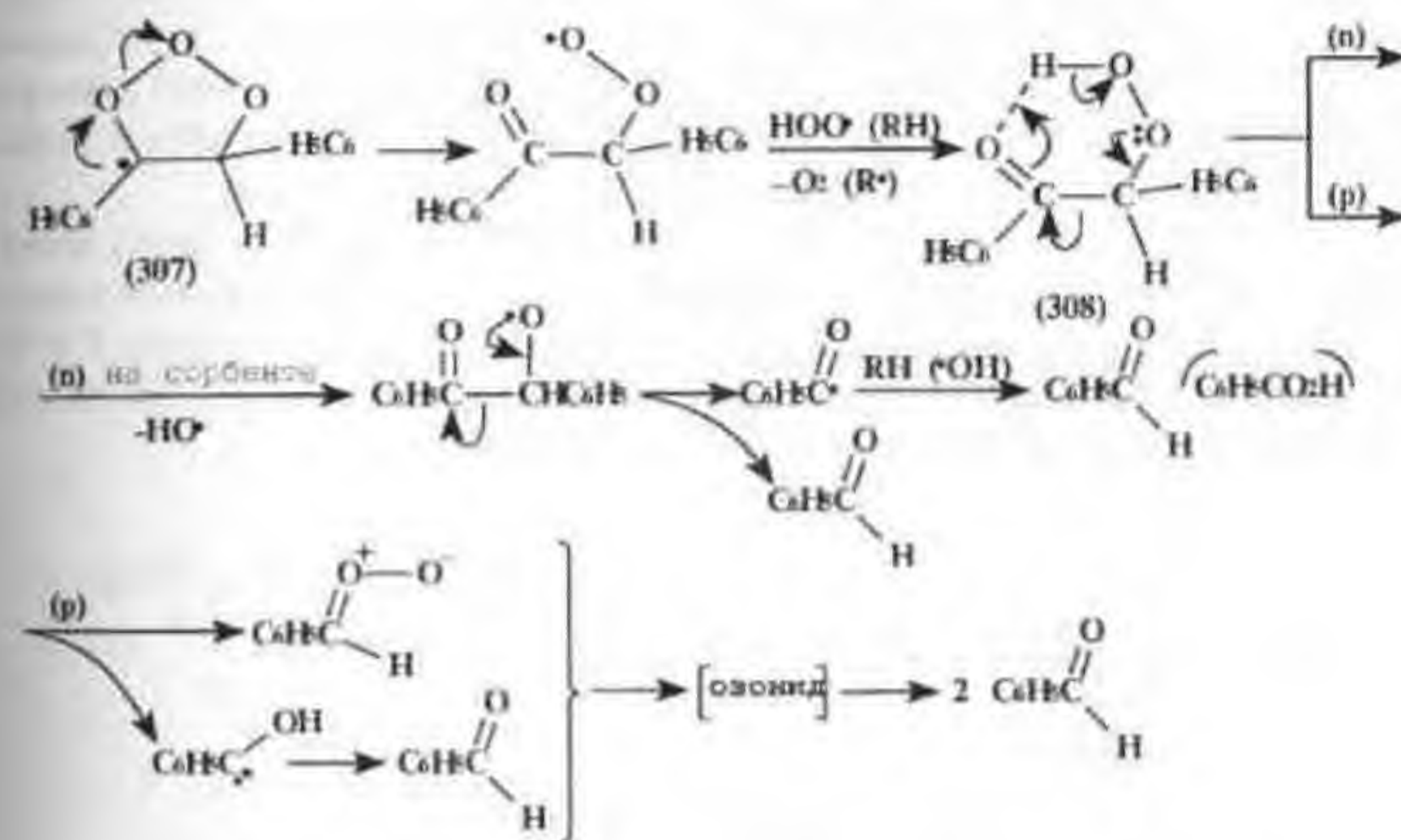
По стереоэлектронным условиям процесс образования (304a) аналогичен начальной стадии изомеризации оксидов эфиров α,β -ненасыщенных кислот в щелочной среде (см. п.4.1.), что служит аргументом в пользу его вероятного образования. Далее возможен ряд превращений радикалов (304), (306) без участия второй молекулы кислорода:



В случае же захвата радикалами (303), (304), (306) молекулы O_2 , что особенно вероятно при окислении молекулярным кислородом под давлением, можно предвидеть образование следующих продуктов:

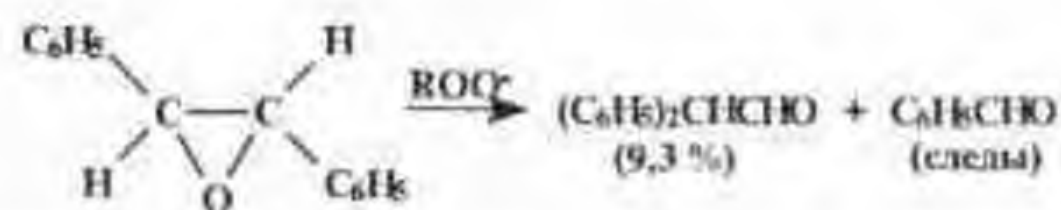
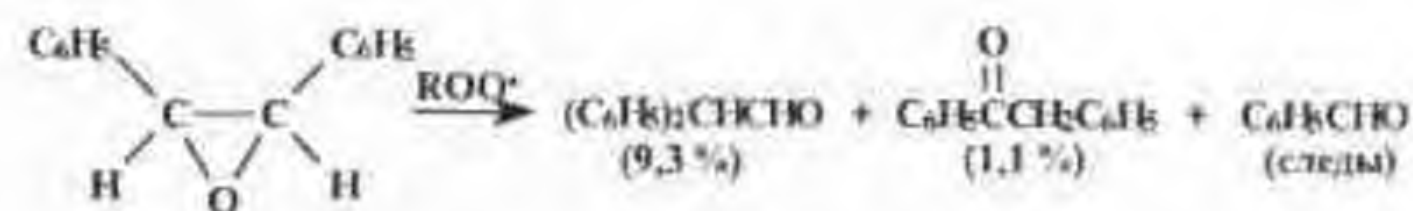


Как видно, приведенная схема превращений удовлетворительно объясняет столь высокий выход бензальдегида при окислении кислородом оксида транс-стильбена (путь k), а также образование 1,1-дифенилоксирана (путь c) и бензофенона (пути l, m). В качестве предшественника бензальдегида, фиксируемого хроматографически, при таком ходе реакции выступает озонид. Теоретически можно обозначить и другие пути трансформации радикала (307) с одним и тем же конечным результатом. Кроме распада (307) по схеме разложения мольозонида нельзя исключить его изомеризацию с образованием более стабильного предшественника альдегида – α -кетогидропероксида (308), способного разлагаться по двум направлениям:



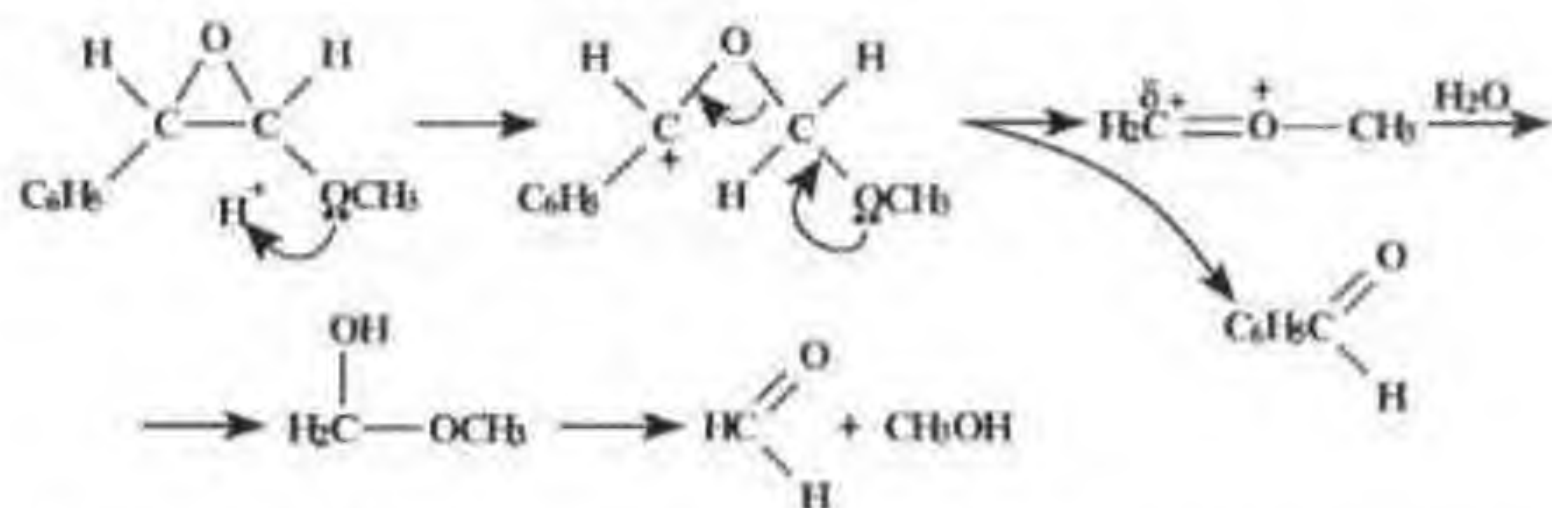
Характерно, что перегруппировка радикала (303) предполагает образование циклического фенилалкильного радикала (305), подобного ранее упомянутому (230).

В свете изложенных представлений становятся понятными и результаты окисления оксидов цис- и транс-стильбенов алкилпероксидным радикалом, продуцируемым в системе "трет-бутилпероксид – порфирилат железа"¹⁹². Цис-эпоксид в этом случае оказался более активным – в одних и тех же условиях степень его превращения составляла 28% против 6% соответствующего транс-изомера. В связи с отсутствием в реакционной смеси кислорода в реакции доминировало превращение по пути (b) с некоторым вкладом направления (a):

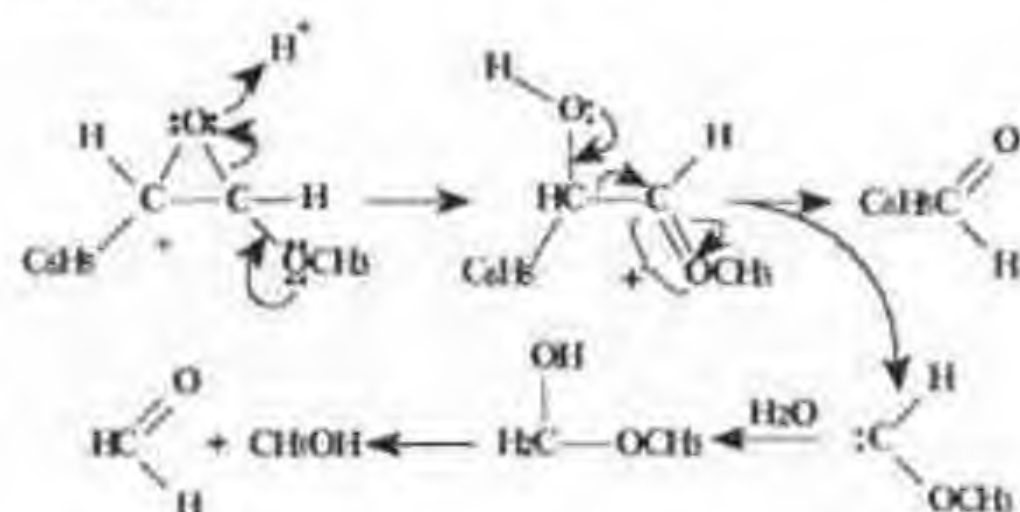


Отметим также для сравнения, что оксокомплекс рутения(IV) окисляет оксид транс-стильбена с выходом бензофенона 6% и дифенилацетальдегида – 10%³⁹¹. Причём, сами олефины – цис- и транс-стильбены – окислялись с одинаковым выходом бензофенона. Судя по продуктам, в этой реакции также доминировало направление (b) с параллельно развивающимся захватом молекулы кислорода радикалами (306) и (304b) (пути I, m).

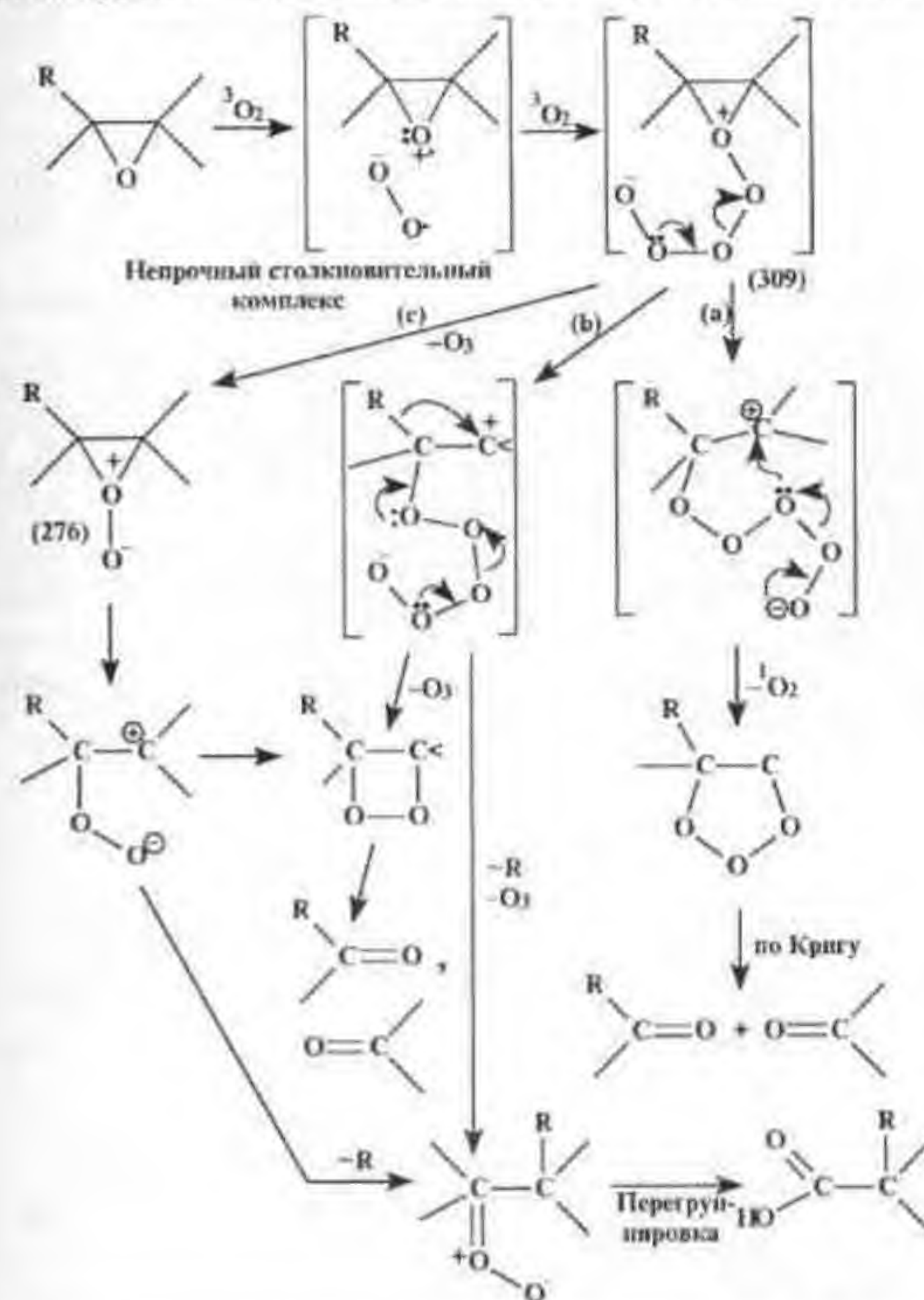
Установлено, что пероксикислоты способны окислять β-метоксестирол с полным расщеплением олефиновой связи³⁹². При этом образуются бензальдегид, формальдегид и метанол. Однако механизм реакции в этом случае имеет гетеролитический характер и представляется авторами как результат разрыва связи C–C в оксирановом цикле:



Более вероятно, по нашему мнению, обратная последовательность разрыва связей в оксиране:



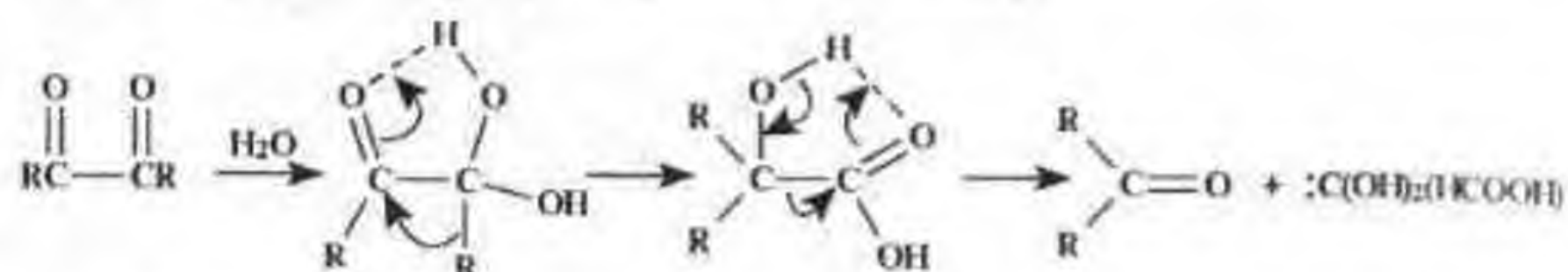
Ассоциативный поликислородный механизм окисления оксирана предполагает образование полиоксидной цвиттер-ионной структуры (309), которая продуцирует либо триоксолан и далее – озонид, либо другой предшественник альдегидов – диоксэтан. В последнем случае допустимо образование промежуточного O-оксида оксирана (276) – аналога N- и S-оксидов. O-оксид рассматривается как возможный интермедиат при эпоксицировании алкенов синглетным кислородом^{392, 393} (см. также M.J.S. Dewar, W. Thiel, JACS, 1975, 3978).



На основании изложенных ранее аргументов в пользу того, что расщепление двойной углерод-углеродной связи реализуется по триоксолано-

Судя по приведенным выше экспериментальным данным, при окислении 6-додецина 19% гексановой кислоты образуется по схеме α -гидропероксидного окисления соответствующего α -дикетона, а 16% – по пути прямого внедрения кислорода между карбонильными группами.

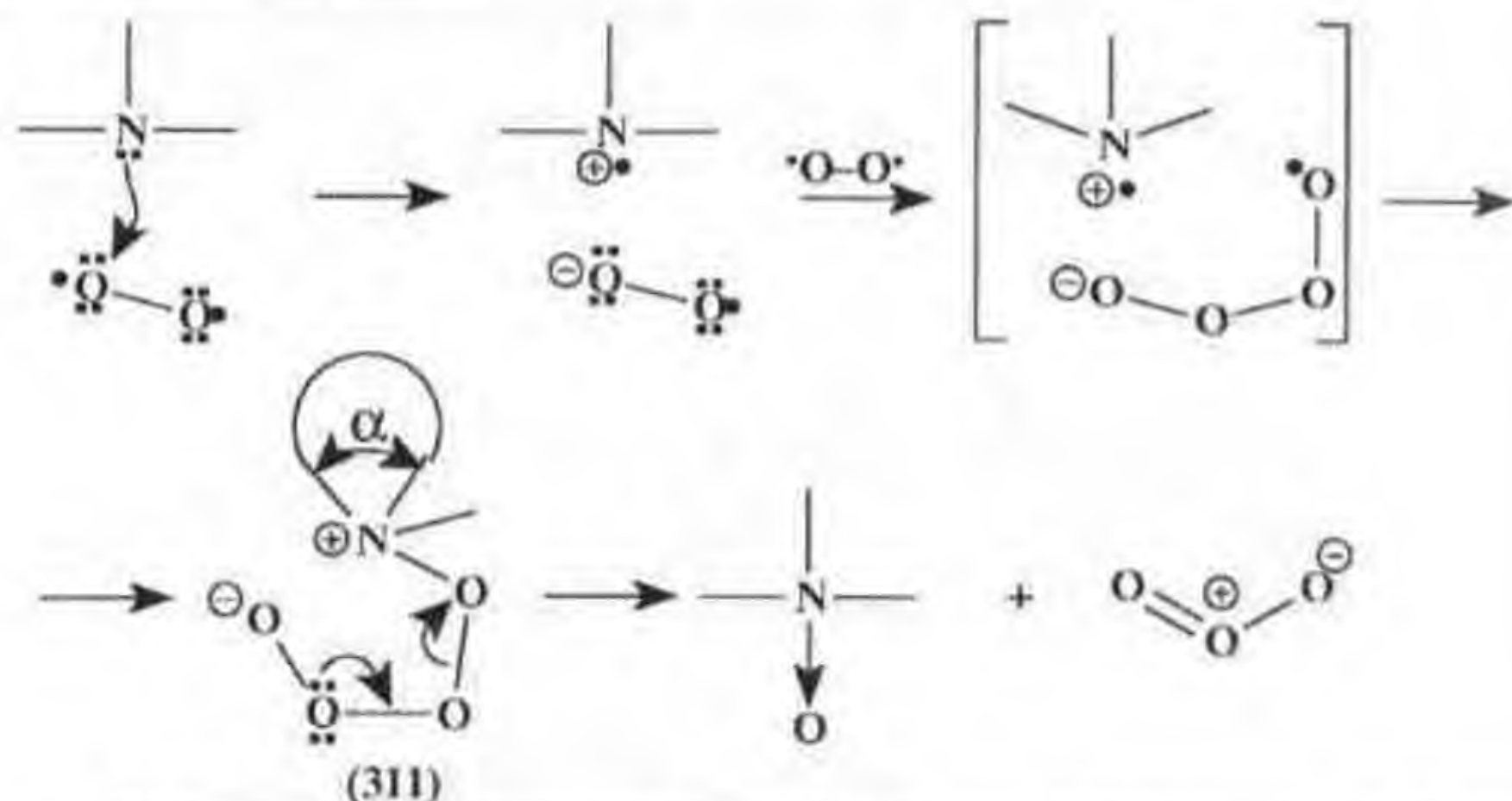
Нельзя исключить также возможность превращения α -дикетонов, подобного внутримолекулярной реакции Каппинаро:



Необходимость участия в этой реакции основания, хотя бы такого слабого, как вода, делает этот путь вероятным на глубоких стадиях окисления.

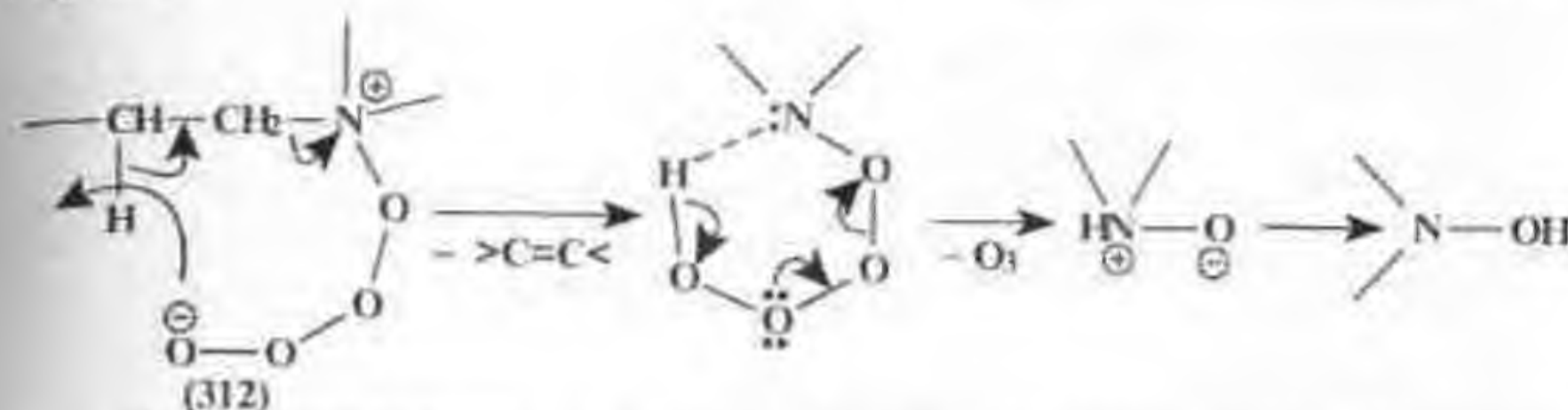
9.3.4. Окисление аминов

Окисление аминов в рамках изложенной концепции можно представить следующей схемой:



В бициклической спиро-структуре комплекса (311) шестичленный цикл исходного амина создаёт, по-видимому, большее торсионное напряжение, чем пятичленный, угол α у которого меньше. В семичленном цикле это напряжение частично снимается за счёт его меньшей жёсткости.

Ароматические третичные амины и пиридин неактивны, а замещённые анилины, по-видимому, деалкилируются в комплексе (312) по Гофману



Для доказательства и конкретизации представленных механизмов, обнаруживающих ряд общих алгоритмов глубокого окисления алкенов, необходимо смоделировать отдельные стадии описанных процессов и идентифицировать интермедиаты.

Особый интерес в этом плане вызывает окисление кислородом и озонном окисаном, кетонов и α -дикетонов.

Суммируя вышесказанное о некатализируемом окислении алкенов и других электронобогатых субстратов кислородом можно сделать следующие выводы:

1. Радиальное эпексидирование, связанное с прямым воздействием триплетного кислорода на π -связь алкена, протекает через образование сополимеров "субстрат-кислород" и требует определённого соотношения реагентов, не допускающего большого избытка кислорода.
2. Наряду с оксиранами в ряде случаев образуются карбонильные соединения, как продукты полного окислительного расщепления олефиновой связи. В качестве предшественников карбонильных соединений могут рассматриваться диоксэтаны и озониды.
3. Стереоразборное рассмотрение процесса деградации пероксидных олигомеров с учётом спиновой ориентации неспаренных электронов показывает, что оптимальная структура сополимера $[\gamma-2(>C=C<)-O_2]$, где в качестве иницирующей цепи радикала (γ) может выступать вторая молекула O_2 . Такой олигомер распадается по механизму циклообразования в β -пероксидальном радикале (41) с образованием двух молекул оксирана и регенерацией γ с обращённым спином неспаренного электрона. При этом в случае $\gamma=O_2$ образуется синглетный кислород. Теоретически этот же олигомер может образовывать две молекулы диоксэтана.
4. Олигомеры $[3(>C=C<)-2O_2]$ и $[3(>C=C<)-3O_2]$ способны образовывать оксираны и диоксэтаны в молярном соотношении 2:1. Дальнейшее же наращивание цепи приводит к повторению результата её деградации, что

делает этот процесс с точки зрения выхода оксирана неэффективным, поскольку с удлинением цепи возрастают стерические препятствия конформационной подвижности отдельных звеньев.

5. Олигомеры с концевым пероксидным звеном (оптимально $-2>C=C<2O_2$) способны подвергаться деструкции с образованием триоксоланов и далее, через интермедиаты Крига и озониды – карбонильных соединений. Такой путь глубокого окисления алкенов является, по нашему мнению, более предпочтительным, чем диоксэтановый, поскольку аналоговая модель окисления алкенов кислородом в присутствии комплексов никеля с меченным по кислороду иодозилбензолом (см. п. 8.1.) однозначно показала реализацию триоксоланового механизма (229b).
6. Обнаруживаемые в процессе окисления два типа эмиттеров хемилюминисценции, вероятно, представляют собой синглетный кислород и карбонилпероксид.
7. Окисление алкенов и других электронообогащённых субстратов (алкинов, аминов, сульфидов) при повышенном давлении ($P > 20$ бар) обнаруживает закономерности молекулярного (нерадикального) процесса. Исключительная транс-селективность и, в целом, высокая чувствительность к стерическим особенностям указывают на циклический характер интермедиатов, конформационная устойчивость которых зависит от природы субстрата и размеров циклов. В присутствии транс-олефина окислению подвергается и цис-изомер, что свидетельствует об образовании промежуточных эпоксилирующих агентов.
8. Предложена концепция ассоциативного механизма окисления, мотивированная тем, что при высоком давлении кислорода подавляются, хотя и не исключаются полностью, радикальные диссоциативные процессы и, наоборот, стимулируется ассоциация первичных радикальных интермедиатов "субстрат-кислород" со второй молекулой кислорода, в результате чего образуются циклические тетраоксидные метастабильные комплексы. Обзор возможных полиоксидных интермедиатов в реакциях окисления подтверждают правомочность таких допущений.
9. Распад тетраоксидных комплексов на основе алкенов представляется многовариантным, допускающим образование оксиранов, диоксиранов (эпоксилирующих агентов), продуктов перегруппировки и полного расщепления олефиновой связи (карбонильных соединений и их предшественников), а также обогащённых энергией интермедиатов (синглетного кислорода, карбонилпероксида, озона, производных карбена).
10. Образование ряда продуктов указывает на протекание в условиях реакции вторичных процессов окисления радикального типа, связанных с первоначальной атакой O_2 на гомолитически подвижные связи C-H и (или)

разрыхляющие орбитали σ^*_{C-H} и $\pi^*_{C=O}$ соответственно в оксирановом цикле и кетонах. В случае α -дикетонов (производных алкинов) образуются продукты как α -гидропероксидного окисления, так и симметричного расщепления субстрата на карбоновые кислоты с предшествующим последовательным внедрением двух молекул кислорода между карбонильными группами.

11. Сопоставление результатов окисления оксиранов O_2 , алкилпероксидными радикалами, оксокомплексом рутения(IV) в присутствии O_2 и пероксикислотой позволило выявить некоторые общие алгоритмы и различия в механизме окисления.
12. Механизм окисления аминов, который можно экстраполировать на сульфиды и оксираны, связан в соответствии с предложенной нами концепцией с образованием циклического тетраоксидного цвиттер-иона, способного далее распадаться с образованием N-оксида или деалкилироваться по Гофману.
13. На основании многочисленных экспериментальных данных и теоретического анализа вероятных механизмов разложения (или диспропорционирования) пероксидных соединений (H_2O_2 , $ROOH$, RCO_2H , $RCO-OO-OCR$, сополимеров „ 3O_2 -алкен“), озона, супероксида калия, диоксиранов, оксазиридинов, $NaOCl$, ClO_2 , HNO_3 , оксометаллокомплексов и других доноров активного кислорода, а также механизмов окисления триплетным кислородом (3O_2) алкенов и гомолитически активных C-H-связей можно сформулировать общую закономерность, приобретающую признаки эмпирического правила – если одним из продуктов окислительно-восстановительной реакции реагента или интермедиата с активным атомом кислорода является молекулярный кислород, то образуется он в синглетном состоянии (1O_2).

И как следствие этого правила – триплетный кислород, входящий в качестве акцептора и переносчика электрона в реакцию окислительной деструкции, выходит из неё в синглетном состоянии.

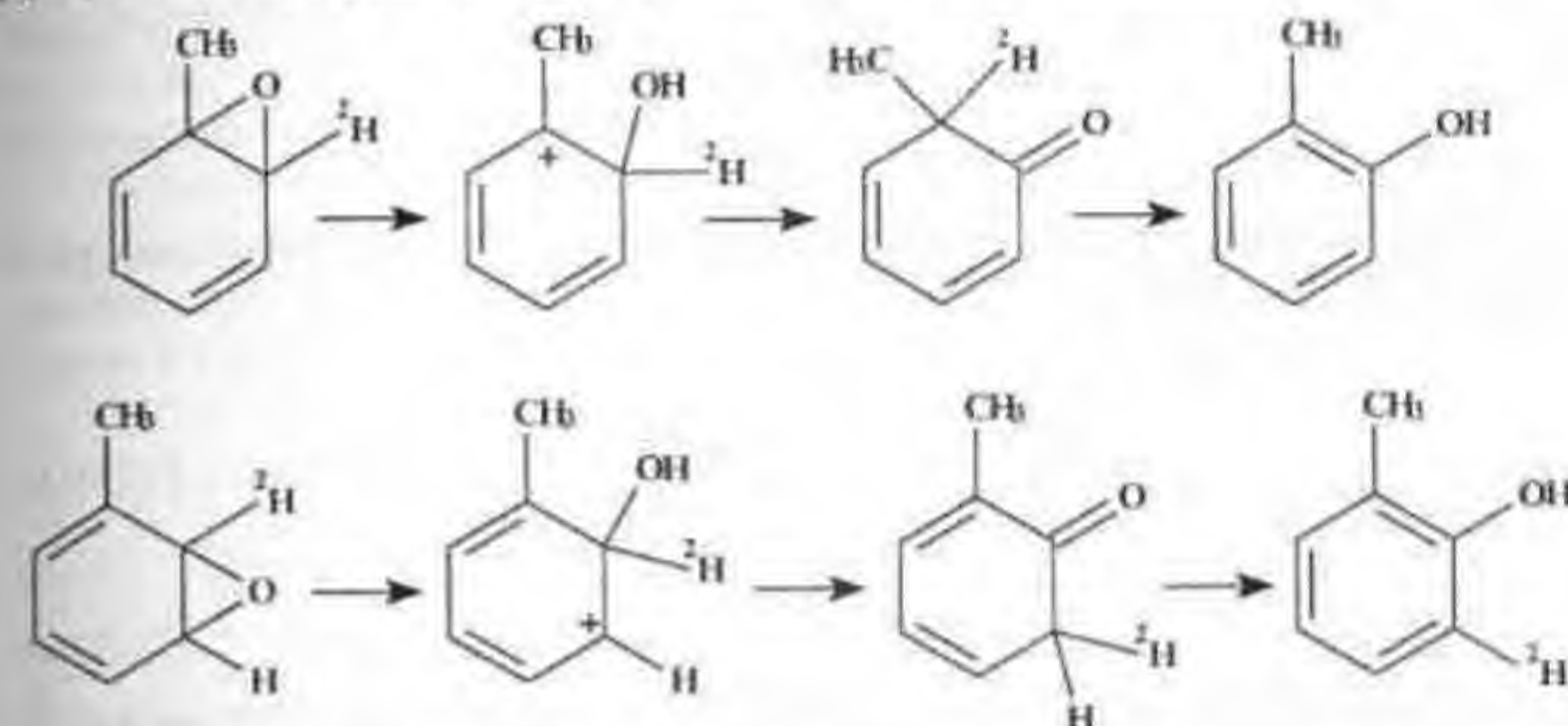
10. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ОКСИРАНОВ

Оксирановый цикл является структурным элементом многих биологически активных соединений природного и синтетического происхождения. В биологических объектах эпоксидный кислород, как и гидроксильная группа, вводится в молекулы с помощью ферментативных систем — монооксигеназ (например, цитохром-450)³¹⁶, внедряющих в субстрат один из атомов молекулярного кислорода. В этой связи реакции пероксидного эпоксидирования рассматриваются как модели биологического монооксигенирования.

Освоен ряд ферментативных процессов асимметрического синтеза оксиранов. Так, с помощью клеток *N. corallina* (штам В-276) синтезированы хиральные эпоксиды на основе α -олефинов, α,ω -диенов, стирола и других олефинов³²¹. Монооксигеназа *Pseudomonas oleovorans* эпоксирует 1-октен³²². Микробиологическим путём проведено хиральное разделение некоторых 2,3-эпоксиалканов³²³. Клетки *Xanthobacter Py2* способны ассимилировать лишь строго определённые стереоизомеры оксиранов. Таким образом получены в чистом виде транс-(2R,3S)-эпоксибутан, транс-(2R,3R)-эпоксипентан и цис-(2R,3S)-эпоксипентан. В то же время энантиомерные смеси цис-2,3-эпоксибутана, 1,2-эпоксиалканов в этих условиях деградируются полностью.

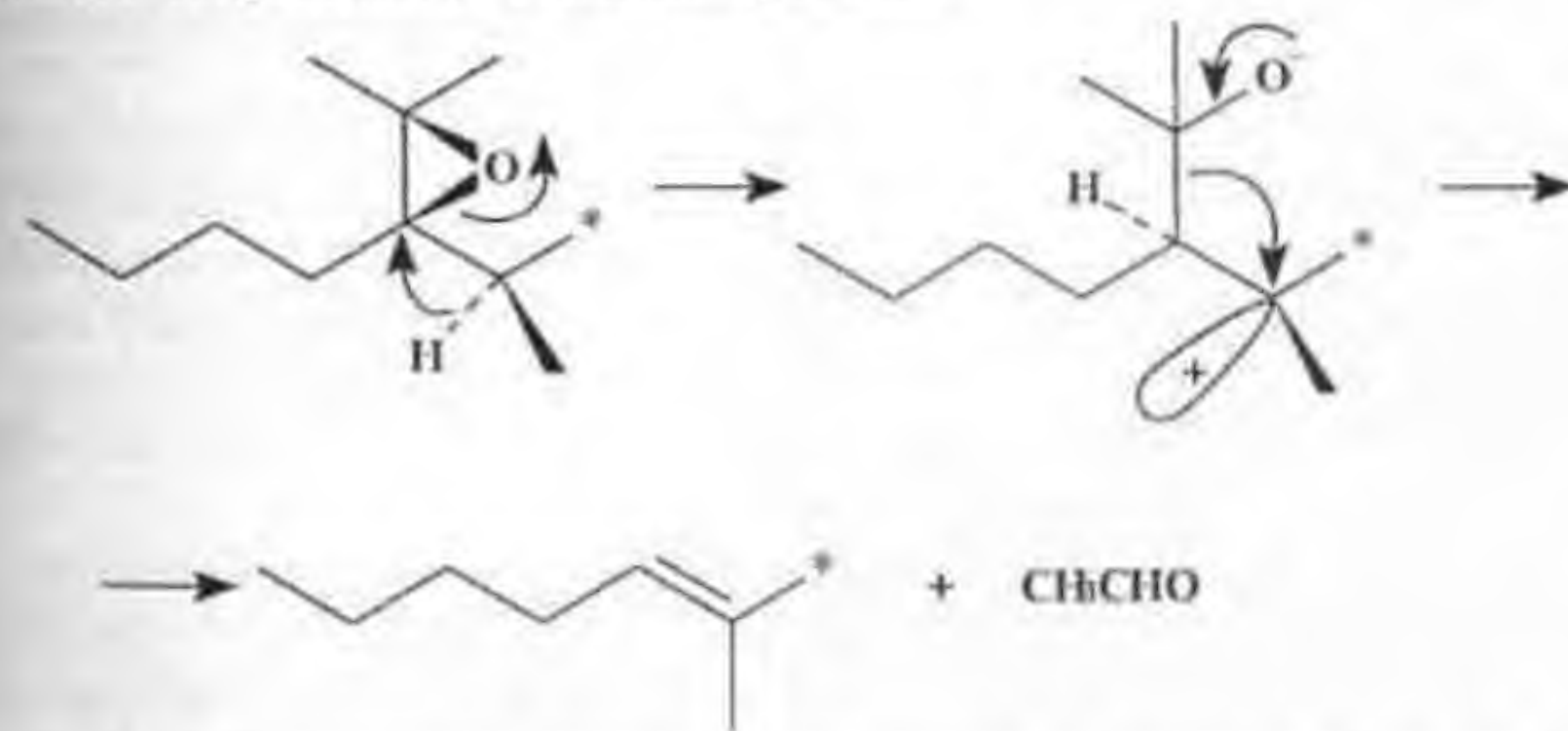
Эпоксиды характеризуются высокой реакционной способностью — легко присоединяют нуклеофильные реагенты, перегруппировываются в карбонильные соединения и аллильные спирты, деоксигенируются до олефинов, восстанавливаются в спирты и т.д.³⁰⁶, что определяет их биологическую роль. Особый интерес представляет способность эпоксидов алкилировать, точнее — оксиалкилировать нуклеофильные группы (-OH, -SH, -NHR, -COOH и др.)^{307,308}. В частности, алкилирование полипептидных цепей может приводить к изменению генетического кода клетки. В этой связи интересно отметить, что эпоксиды, как будет показано ниже, в одних случаях вызывают раковые заболевания, а в других — ингибируют их развитие. В целом эпоксидирование углерод-углеродных связей в биологической среде может приводить как к метаболической детоксикации соединений, так и к образованию токсических интермедиатов³⁰⁹.

Многие из упомянутых реакций успешно моделируются химиками для расшифровки механизма биохимических процессов и создания биологически активных веществ или их синтонов⁴⁰⁰⁻⁴⁰³. Установлено, например, что гидроксилированию ароматических⁴⁰⁵ и гетероароматических⁴⁰⁴ субстратов предшествует эпоксидирование. С помощью дейтерированного толуола показано⁴⁰³, что он превращается в *o*-крезол через 1,2- и 2,3-оксиды:

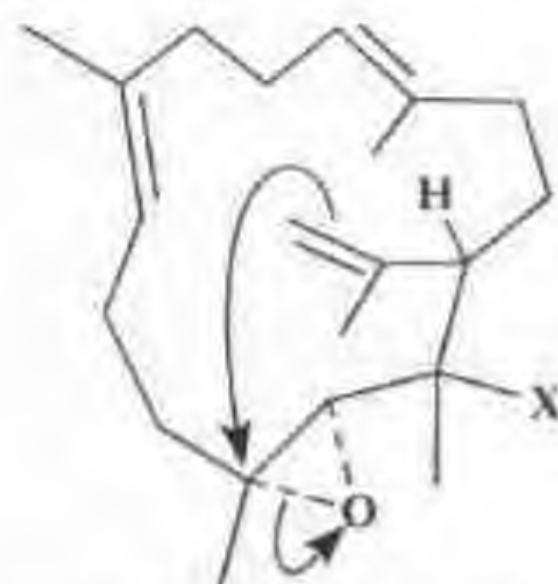


В организме животных может образовываться и *n*-крезол.

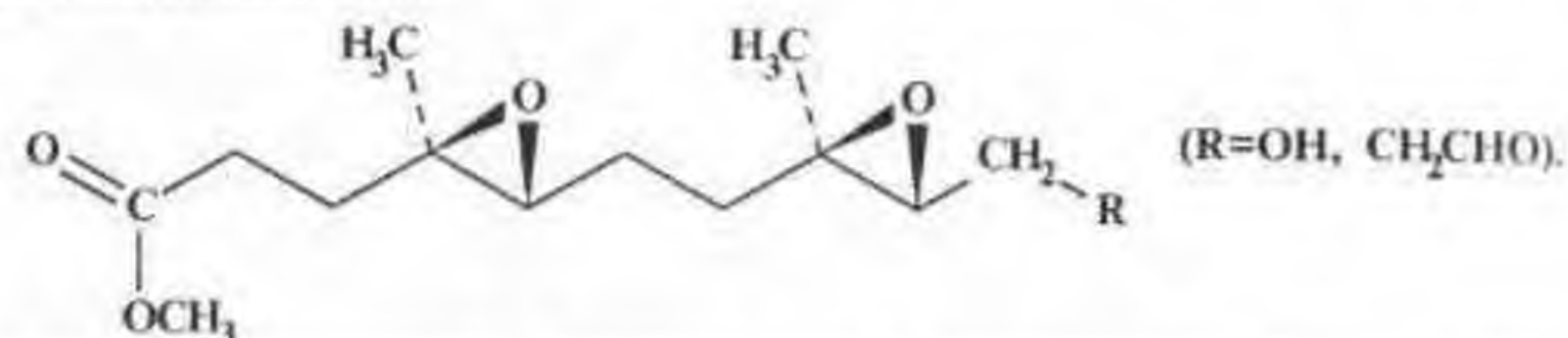
Моделированием процесса превращения фукостерола в десмостерол в насекомых⁴⁰⁵ показана возможность ферментативного деоксигенирования эпоксида, сопряжённого с деалкилированием



Часто эпоксидный фрагмент фигурирует в синтезе в качестве интермедиата, который обеспечивает циклизацию или наращивание цепей. Например, в биосинтезе (±)-секотринервита-2,3-диола⁴⁰⁶ осуществляется оксиалкилирование олефиновой связи



Проведена стереоспецифическая бис-циклизация функциональнозамещённых диэпоксидов



подобная превращения, имеющим место в биосинтезе ионоформных антибиотиков под действием эстеразы печени свиньи⁴¹⁷.

Вопросам биологической активности оксиранов и их синтезу посвящена чрезвычайно обширная литература. Настоящий краткий обзор касается лишь небольшой части работ, которые вместе с цитируемой в них литературой позволяют оценить основные тенденции в развитии исследований в этой области.

Представленный в обзоре ряд эпоксисодержащих биологически активных соединений характеризуется некоторыми общими структурными признаками. Так, большое число этих соединений относится к ряду полиенов алициклического или алициклического рядов, прежде всего к изопреноидам. Весьма распространёнными являются терминальные эпоксиды спиро-структуры.

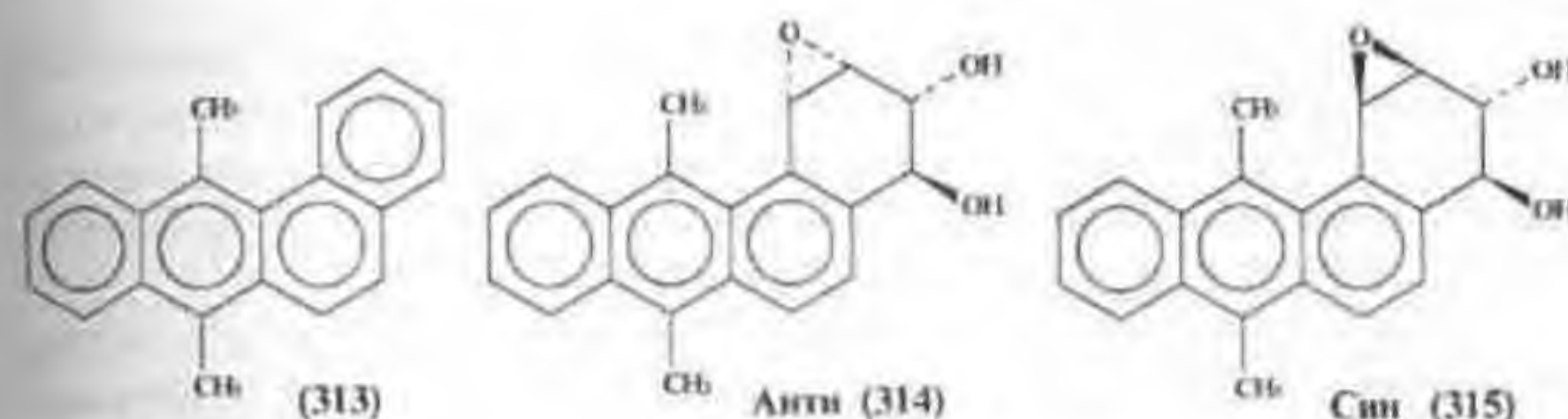
Олефиновые связи в молекулах имеют преимущественно цис-конфигурацию и содержат метильные радикалы.

Наиболее распространёнными в этом ряду соединений являются кислородсодержащие функциональные группы: гидроксильные, алкилоксильные, сложноэфирные, в частности, фрагменты лактонов ненасыщенных кислот. Если гидроксильные группы алкилированы, то преимущественно метильным радикалом, реже – этильным или пропильным, а в качестве ацильной группировки, защищающей гидроксильную функцию, чаще всего фигурирует ацетильный остаток.

Из азотсодержащих фрагментов в молекулах с эпоксидным циклом сочетаются низкоосновные гетероароматические ядра и амидная группа. Лишь в отдельных случаях встречается амногруппа⁴⁰⁰.

Эпоксидный цикл в биологических объектах характеризуется строго определённой пространственной конфигурацией (R- или S-) ассиметрических атомов углерода. В связи с этим большое прикладное значение приобретает ряд методов стереоселективного эпексидирования⁴¹⁸ и использования хиральных оксиранов в качестве предшественников биологически активных соединений^{422,423}.

Известны канцерогенные свойства ряда многоядерных ароматических углеводородов (МАУ) и их производных⁴¹⁹. Так, бенз[а]-антрацен (БА) как канцероген малоактивен (на коже мыши), 7-метилбенз[а]-антрацен активнее БА в 10 раз, а 7,12-диметилпроизводное (313) – в 1000 раз.



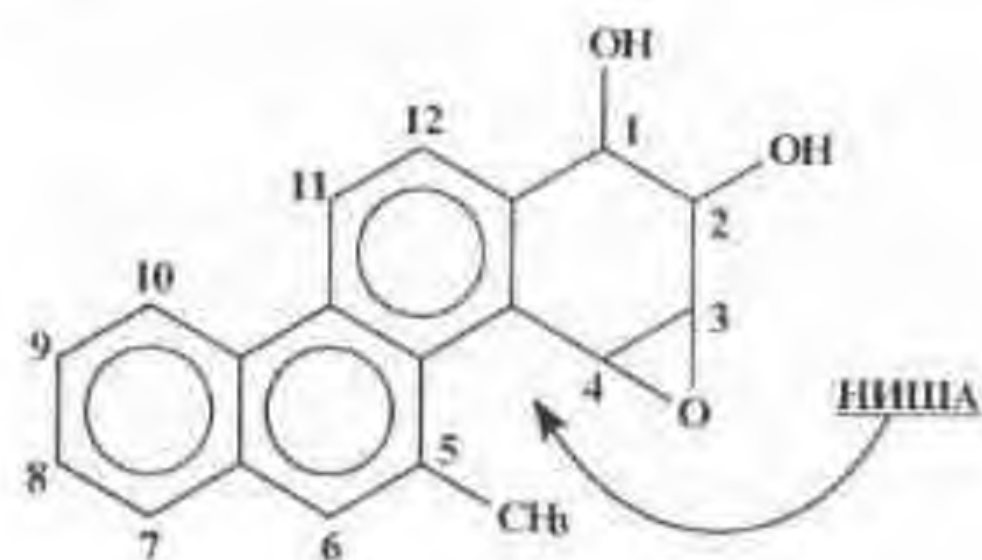
12-метил-БА также активнее незамещённого БА примерно в 10 раз, но менее активен 7-метил-БА⁴²⁰⁻⁴²¹.

7,12-диметилбенз[а]антрацен (313), вызывающий карциному молочной железы крыс, используется как лабораторный стандарт для изучения рака груди.

Высокой канцерогенной активностью обладают гидроксил- и эпоксидсодержащие МАУ, рассматриваемые как продукты метаболизма последних, причём степень активности в значительной мере определяется пространственным расположением заместителей.

Продукты метаболизма (313): транс-3,4-дигидрокси-анти(или син)-1,2-эпоксид-1,2,3,4-тетрагидродиметилбенз[а]антрацены (314), (315) – представляются как главные активные формы, связывающиеся ковалентно с ДНК *in vivo*.

Весьма существенное влияние на активность оказывает метильный радикал, особенно в случае образования с эпоксидным фрагментом пространственной ниши (Bay region). Так, 1,2-диол-3,4-эпоксипроизводное 5-метилхризена (316)

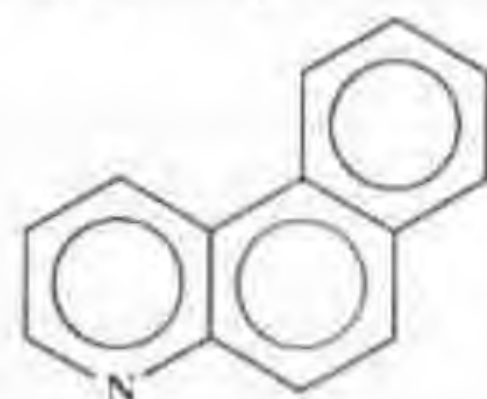


(316)

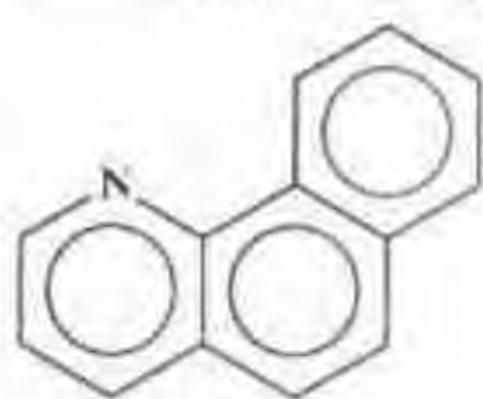
обладает намного большей мутагенной и опухолевой активностью, чем родственный 7,8-диол-9,10-эпоксид. Предполагается также, что метильная группа, как электронодонор, стабилизирует карбониевый ион и способствует раскрытию эпоксидного цикла.

Такой же нишей обладает и наиболее активный из всех испытанных диолэпоксидов транс-3,4-дигидрокси-анти-1,2-эпоксид-1,2,3,4-тетрагидробензфенантрена (317)⁴¹². Это соединение отличается исключительно высоким уровнем ковалентного связывания с ДНК *in vivo* и относительно высоким соотношением аддуктов дезоксиаденозин-дезоксигуанозин⁴¹³.

Представляет интерес сравнение мутагенного действия производных многоядерных углеводородов и их аза-аналогов. Как известно⁴¹⁴, в окружающую среду вместе с автомобильными выхлопными газами и сигаретным дымом попадают азафенантрены: бензо[*g*]хинолин (318) и бензо[*h*]хинолин (319)



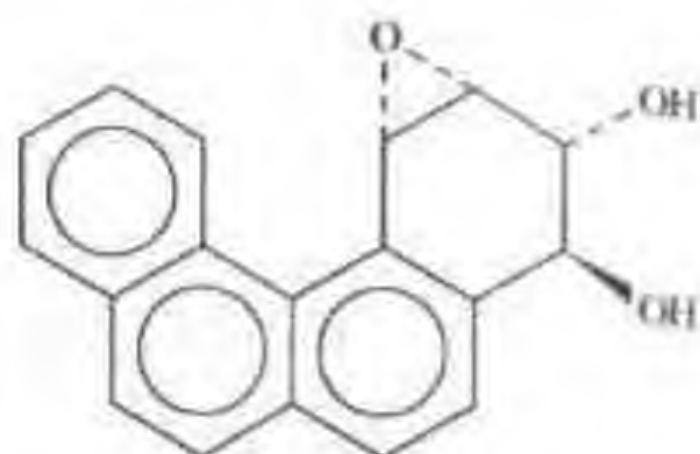
(318)



(319)

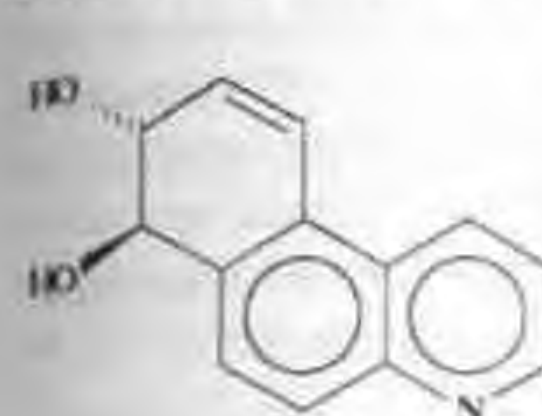
Бензохинолин (318) – канцероген для крыс и мышей, а в процессе метаболизма (318) и (319) превращаются в продукты, обладающие мутагенной активностью к *Salmonella typhimurium*, в то время как фенантрен в этих условиях не активен^{414,415}.

Ранее было установлено⁴¹⁶, что (318) в гомогенизированной печени крысы образует несколько метаболитов, в том числе 7,8-дигидробензо[*g*]хинолин-7,8-диол, 9,10-дигидробензо[*g*]хинолинидиол и производные, содержащие N-оксидную группу и группу OH в положении 7.

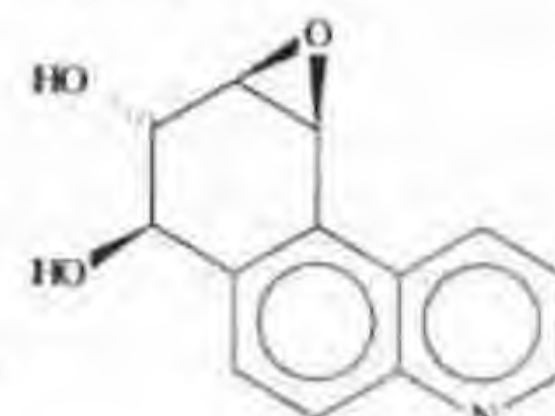


(317)

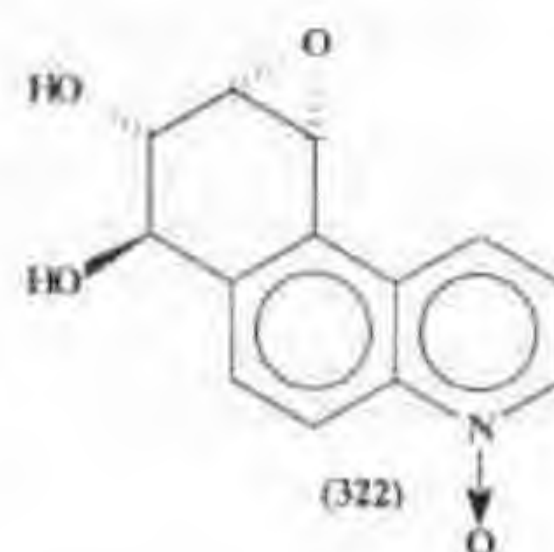
В этой связи предприняты попытки синтеза и изучения мутагенной и канцерогенной активности модельных объектов – дигидродиолов и их эпоксидов (320)-(328) на основе (318) и (319):



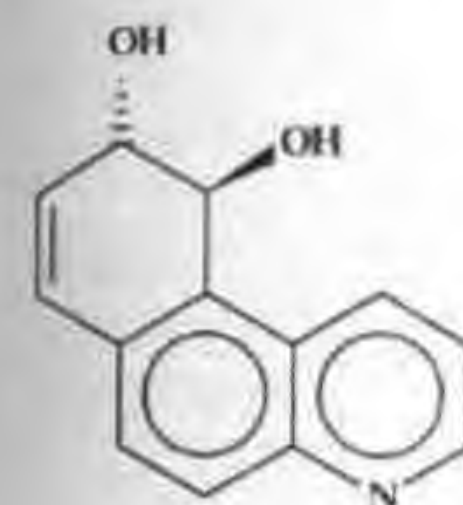
(320)



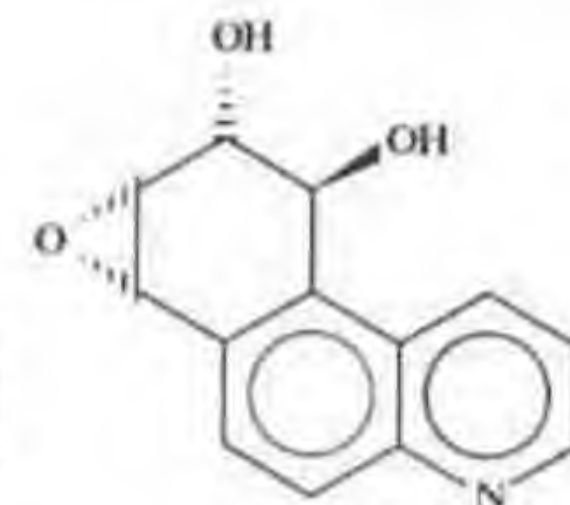
(321)



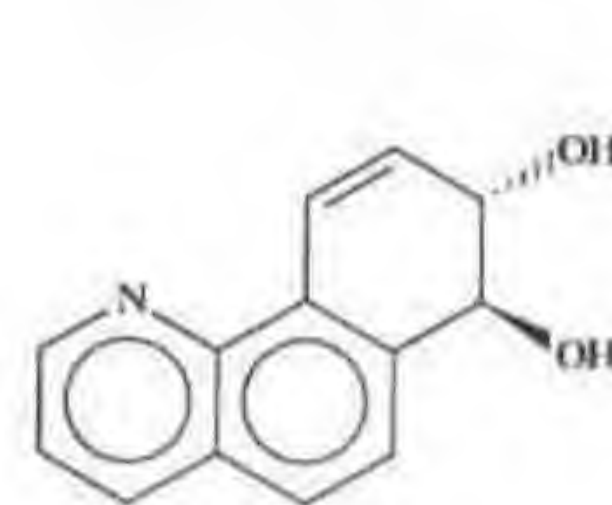
(322)



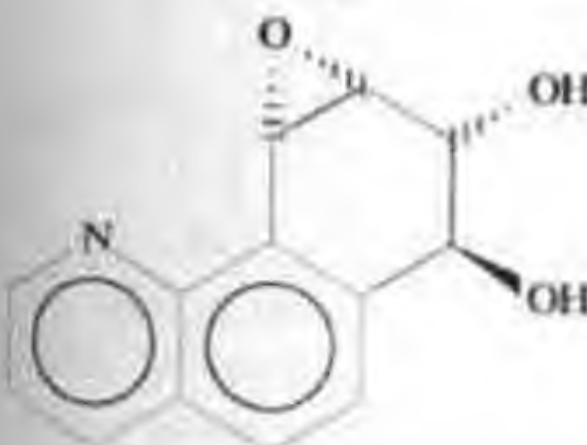
(323)



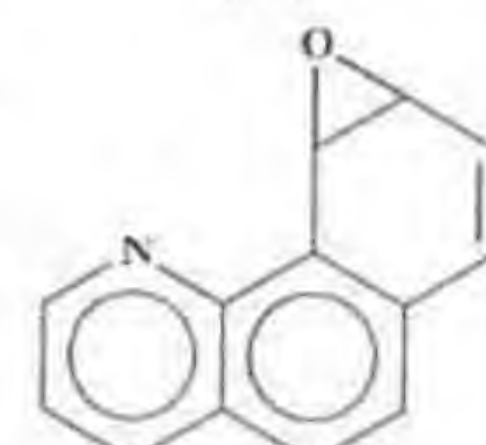
(324)



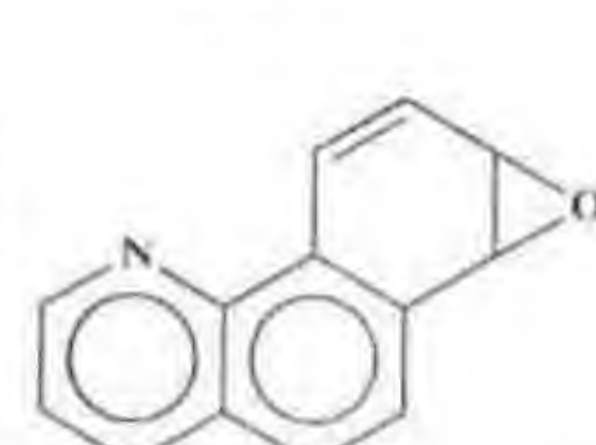
(325)



(326)



(327)



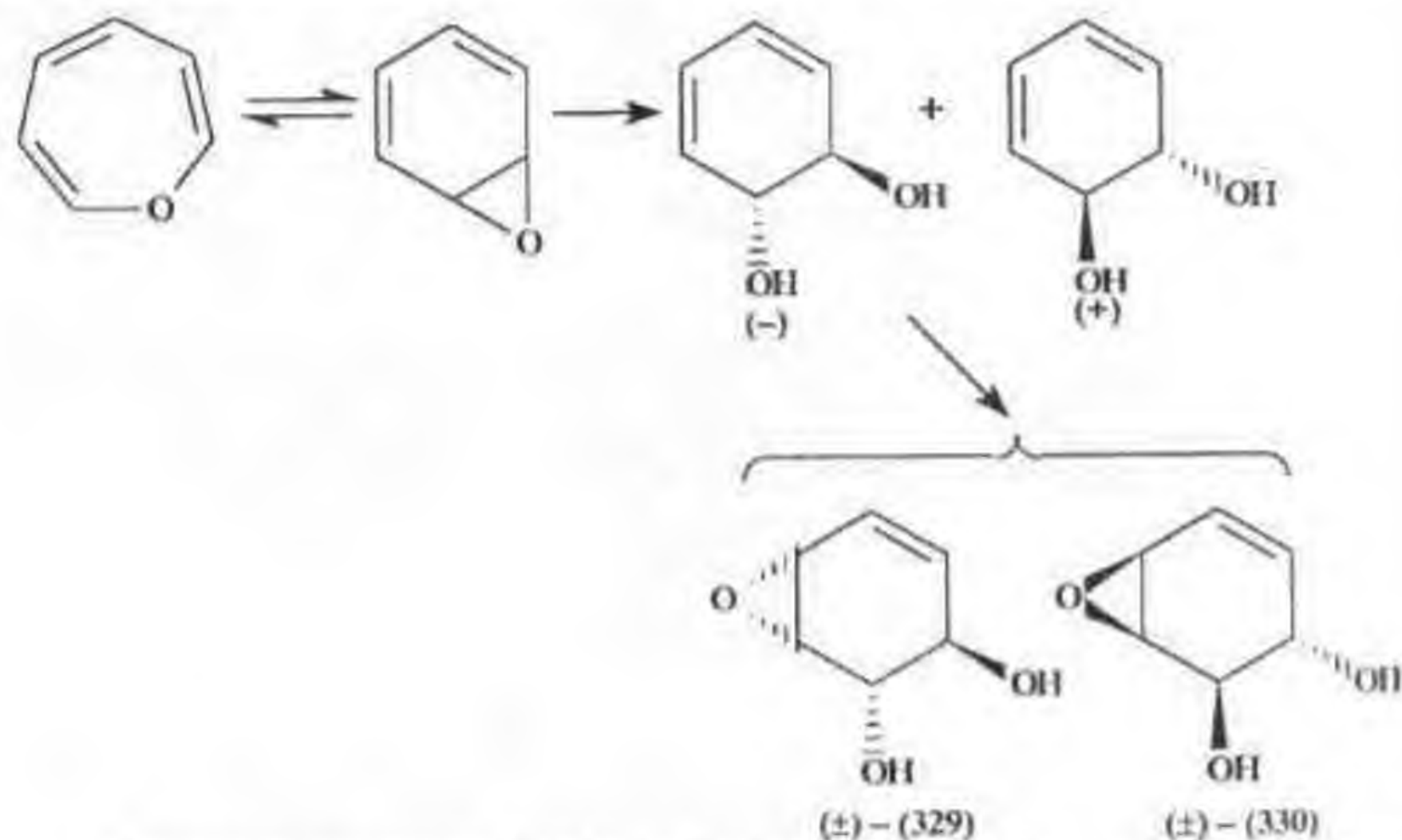
(328)

Предварительные исследования показали, что дигидродиол (325) значительно более мутагенный, чем (319). Обладающие нишей соответствующие диолэпоксид (326) и тетрагидроэпоксид (327) обладают высокой мутагенной активностью, в то время, как не содержащий ниши тетрагидроэпоксид (328) слабо активен.

Аналогичными методами проводится расшифровка путей метаболизма канцерогенов из ряда полиароматических соединений более сложного строения: бензо[*k*]флуорентена и индено[1,2,3-*cd*]пирена⁴¹⁷. В частности, для этих целей синтезирован 8,9-дигидро-8,9-эпоксibenzo[*k*]флуорентен.

Мутагенным и канцерогенным действием обладает также хинолин, в продуктах метаболизма которого обнаружены N-оксид, 5,6-оксид, гидрокси- и дигидроксипроизводные⁴¹³.

Как видно, проводится детальное исследование диолэпоксидов, как метаболитов, ответственных за мутагенное и канцерогенное действие многоядерных ароматических соединений. В таком же ключе изучен вероятный механизм токсического действия бензола⁴¹⁴. Трансформация бензола в биологических объектах в присутствии микросом печени протекает через катализируемое энзимами окисление в ареноксид с последующими более глубокими превращениями:



Синтез и изучение бактериального мутагенеза продуктов этого ряда^{419,420} показали, что бензол не является мутагеном при концентрации ниже 1000 мг/мл как в присутствии, так и в отсутствие экзогенной метаболизирующей системы (ЭМС). Дигидроднолы проявляют мутагенную активность в присутствии ЭМС. Диолэпоксид (±)-(329) в равной мере обладает слабым мутагенным свойством как в присутствии, так и в отсутствии ЭМС и сравним по активности с (±)-7,8-дигидрокси-9,10-эпоксид-7,8,9,10-тетрагидробензо[α]пиреном, в то время, как (±)-(330) в этих условиях не активен.

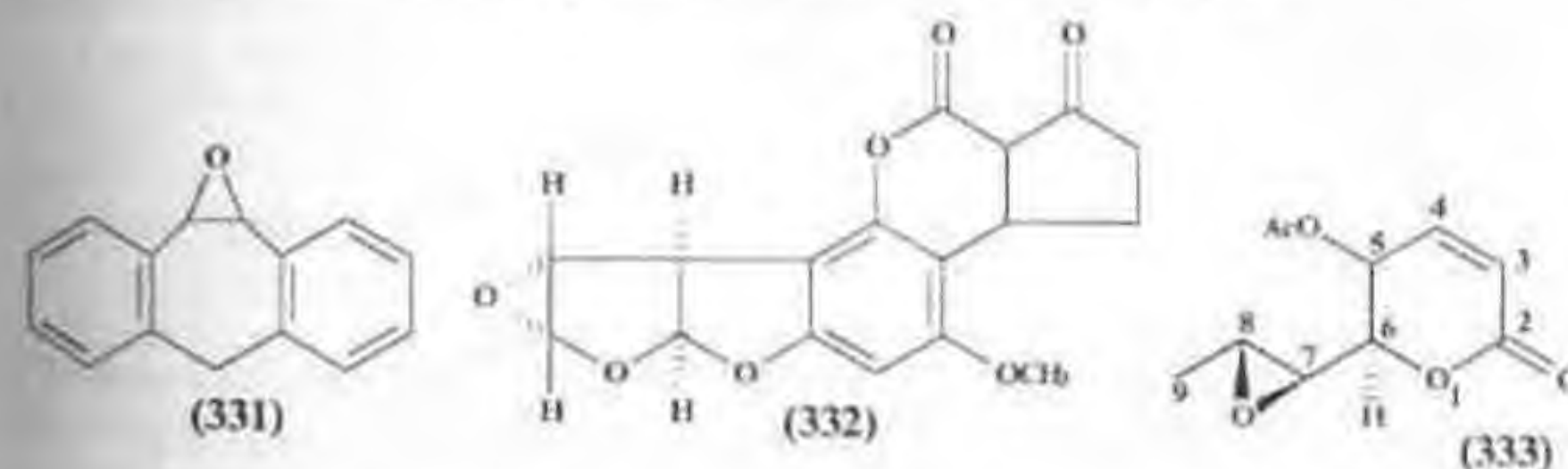
Интересно отметить, что вицинальный диол дигидробензола не окисляется в условиях асимметрического эпоксицирования Шарплесса, но хорошо окисляется пероксиокислотой.

Бромбензол, хлорбензол и родственные диолы не показали значительной активности, однако бромпроизводные более активны, чем хлорсодержащие аналоги. Соединения с галогеном у атома углерода эпоксидного цикла более активны, чем региоизомеры с изолированным атомом галогена.

В целом же диолэпоксиды бензола, хлорбензола и бромбензола являются слабыми мутагенами по сравнению с подобными производными высокоактивных многоядерных соединений, таких как бензопирен.

Близкий по структуре к производным многоядерных ароматических углеводородов 10,11-дигидро-10,11-эпоксид-5H-либензо[a,d]циклопентен (331) вызывает значительный интерес как структурный элемент ряда метаболитов, которые образуются при катализируемом цитохромом P-450 окислении олефиновой связи 10,11 в нескольких важных трициклических соединениях, используемых в качестве препаратов для лечения заболеваний центральной нервной системы⁴²¹.

Существует мнение, что мутагенное и канцерогенное действие афлатоксина В₁, являющегося продуктом жизнедеятельности грибов и загрязняющего сельскохозяйственную продукцию, осуществляется в результате его метаболического эпоксицирования в экзо-8,9-эпоксид (332)⁴²².



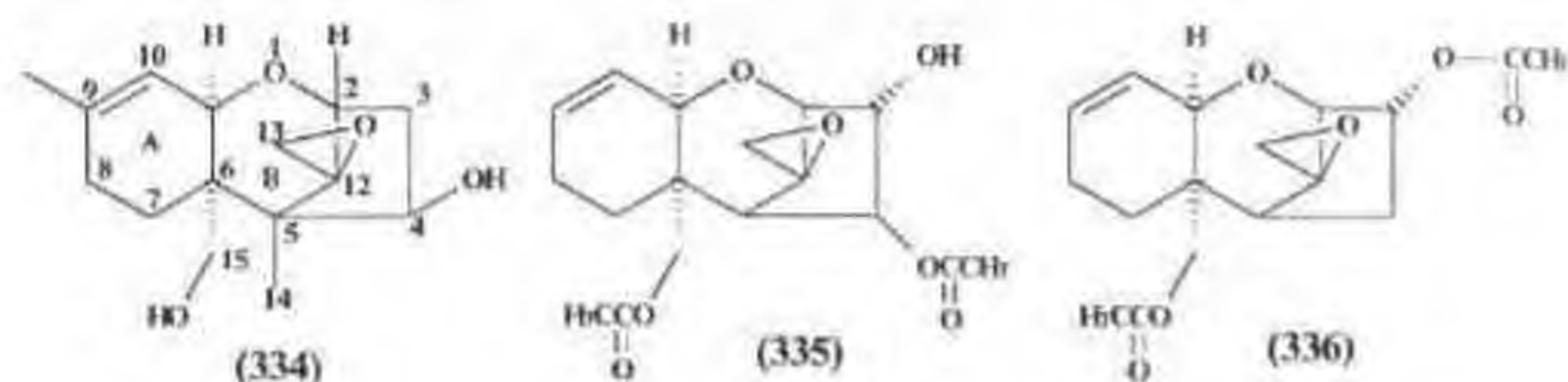
К канцерогенам относятся и эпоксиды более простой структуры: эпихлоргидрин, оксид стирола, оксид 3,3,3-трихлорпропилена и др.⁴²³. Вместе с тем известна способность эпоксидных соединений препятствовать развитию опухолей, в том числе раковых. В частности, в качестве модельного объекта для оценки канцерогенной активности используется диоксид 1,3-бутадиена.

Антибиотиком и противоопухолевым средством является аспергиллин — 5-ацетокси-5,6-дигидро-6-(1,2-эпоксипропил)-2-пирон (6S, 7R-диастереоизомер) (333), выделяемый из культуры *Aspergillus nidulans*⁴²⁴.

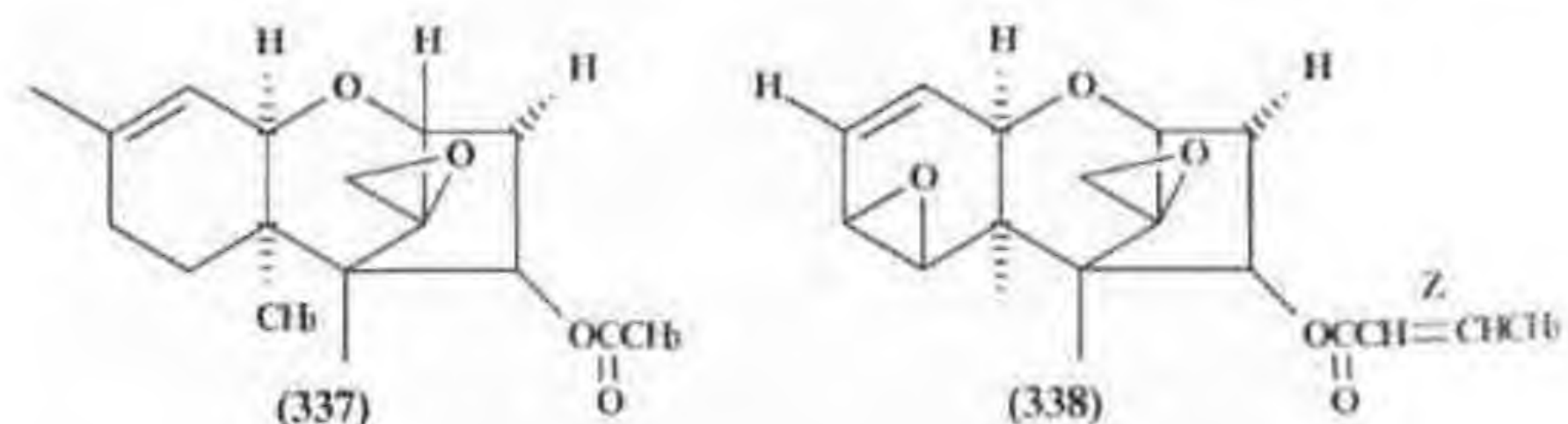
Широкий спектр биологической активности проявляют триходене-

ны^{41,42}. К этому ряду относится семейство вторичных метаболитов грибов, содержащих обычно спироэпоксигруппу. Они продуцируются в культурах *Genera Fusarium, Mykothecium, Stachytotrys, Trihoderma, Trichothecium, Cephalosporium, Verlieimonosporium*, являются потенциальными ингибиторами синтеза протеина в клетках, проявляют фунгицидную, фитотоксическую, инсектицидную и цитотоксическую активность.

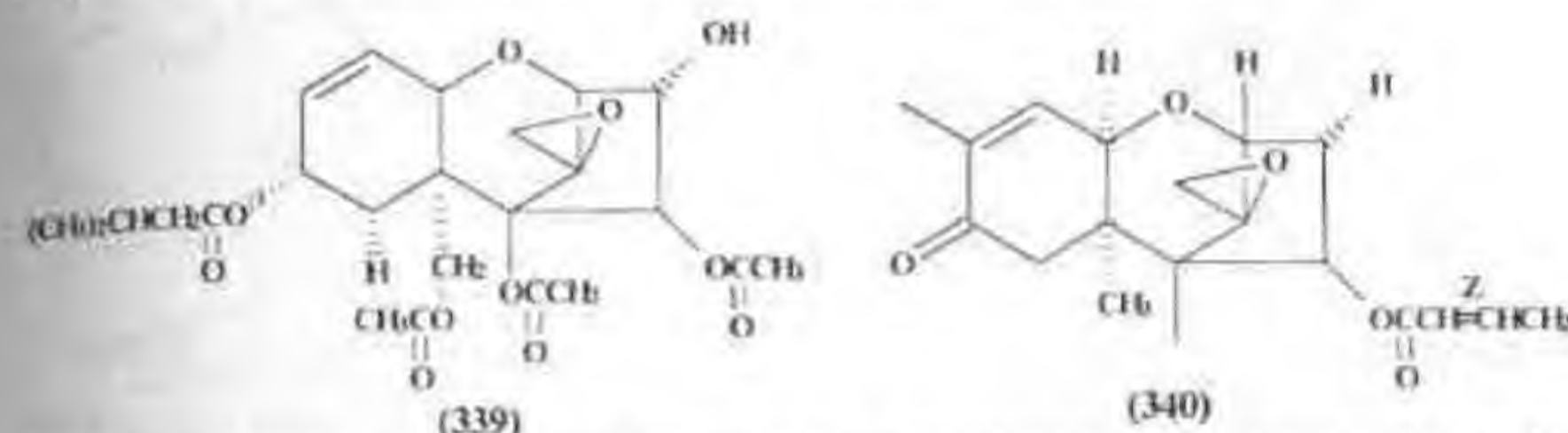
Некоторые представители этой группы, такие как веррукарины А и В или роридии А, оказываются активными *in vivo* в отношении саркомы 37, асцитного рака Эрлиха (на мышах), карциномы Уокера (на крысах) и саркомы Иосида. Соединения этого ряда обладают наибольшей известной цитостатической активностью и относятся к наиболее токсичным веществам среди соединений, не содержащих азота. В структуре этих соединений имеется сесквитерпеновый трицикл, сочетающийся во многих случаях с макроциклом. Типичными представителями ряда являются веррукарин (334), ангуидин (335), обладающие противораковой активностью, и калонектрин (336)



Автор⁴² разделяет немакроциклические микотоксины 12,13-эпокситриходененов на три группы. Первую группу составляют простые 9-ены с заместителями в С-цикле (например, веррукарин (334), триходермин (337))



Вторая группа отличается от первой наличием дополнительных заместителей в позициях 7 и (или) 8 в кольце А (кратонин (338), Т₂-токсин (339)). К третьей группе относятся 9-ен-8-оны (триходенен (340))



Эта группа может иметь заместители как в положении 7, так и в кольце С. Грибки *Fusarium equiseti* способны продуцировать в питательной среде "глюкоза-NH₂NO₂" представителей всех трёх групп.

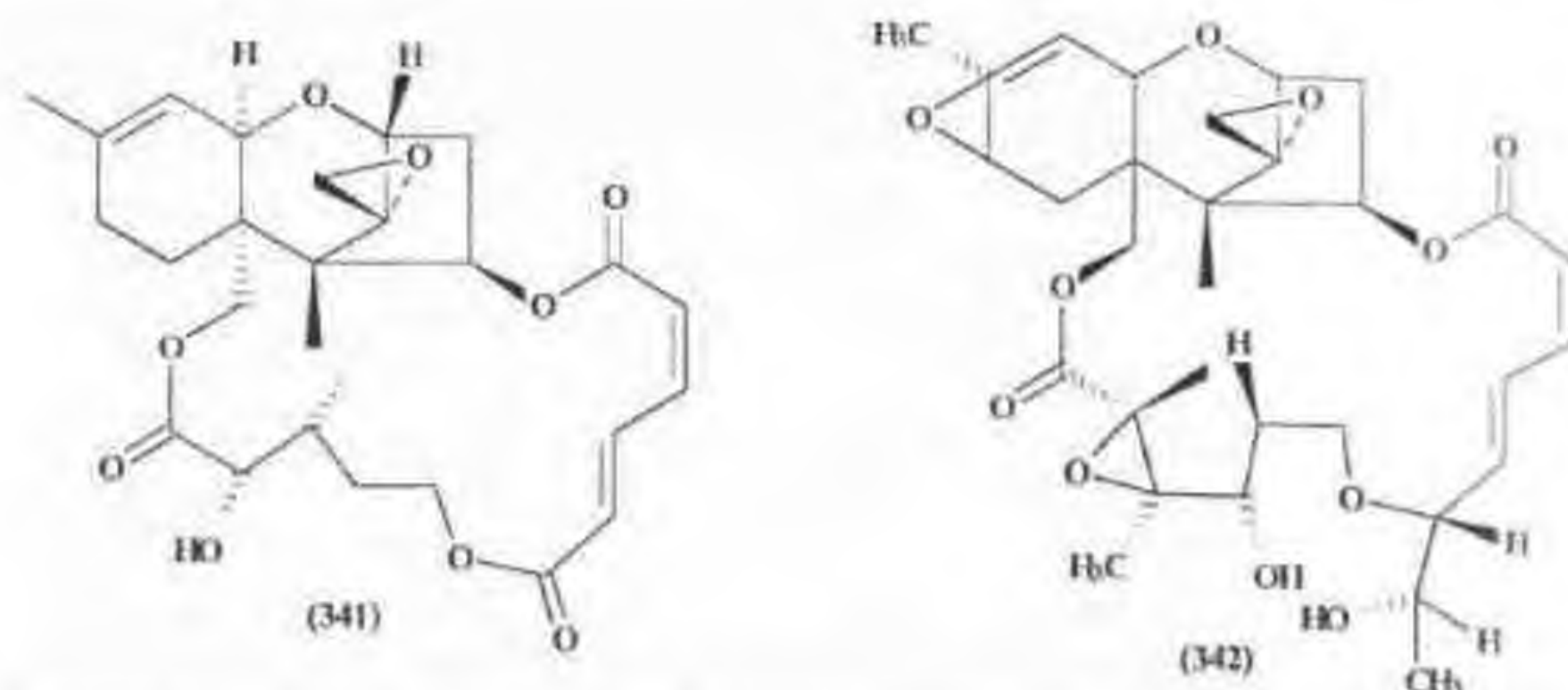
Биологическая активность микотоксинов триходенена⁴³ связана с 12,13-эпоксигруппой, олефиновой связью в положении 9 и сложноэфирными группами. Причём, как показано в работе⁴³, существенное значение имеет ориентация эпоксидной группы относительно циклов. Катализируемая кислотой перегруппировка 12,13-эпокситриходененов, сопровождающаяся раскрытием эпоксидного цикла, приводит к образованию биологически инертных соединений⁴². В то же время образование *in vivo* и перегруппировки 9β,10β, 12,13-диэпокситриходененов в присутствии нуклеофильных реагентов⁴⁴ рассматриваются как составная часть механизма действия микотоксинов триходенена.

Выполнен ряд работ, связанных не только с выделением и модификацией, но и синтезом триходененов, а также их аналогов^{45,46}, включая аналог, содержащий вместо эпоксидного цикла пропановый фрагмент⁴⁷.

Впервые осуществлён синтез оптически чистого (+)-12,13-эпокситриходенен-9-ена и его антипода⁴⁸. Описан полный диастереоселективный синтез (±)-триходенена, (±)12,13-эпокситриходенен-9-ена и (±)-триходермола с использованием железоорганических комплексов⁴⁹.

Одним из ключевых соединений среди группы антибиотиков ряда триходененов является ангуидин (335)⁴⁷, легко превращающийся в веррукарин (334) и многие встречающиеся в природе макроциклические триходенены со включёнными в макроцикл С-4 и С-15.

Многие из макроциклических триходененов, в частности, продуцируемые культурами *Myrothecium* и *Stachybotrys*, проявляют высокую биологическую активность. Например, веррукарин А (341) токсичен для лимфатических клеток мыши при концентрации 1 нг/мл



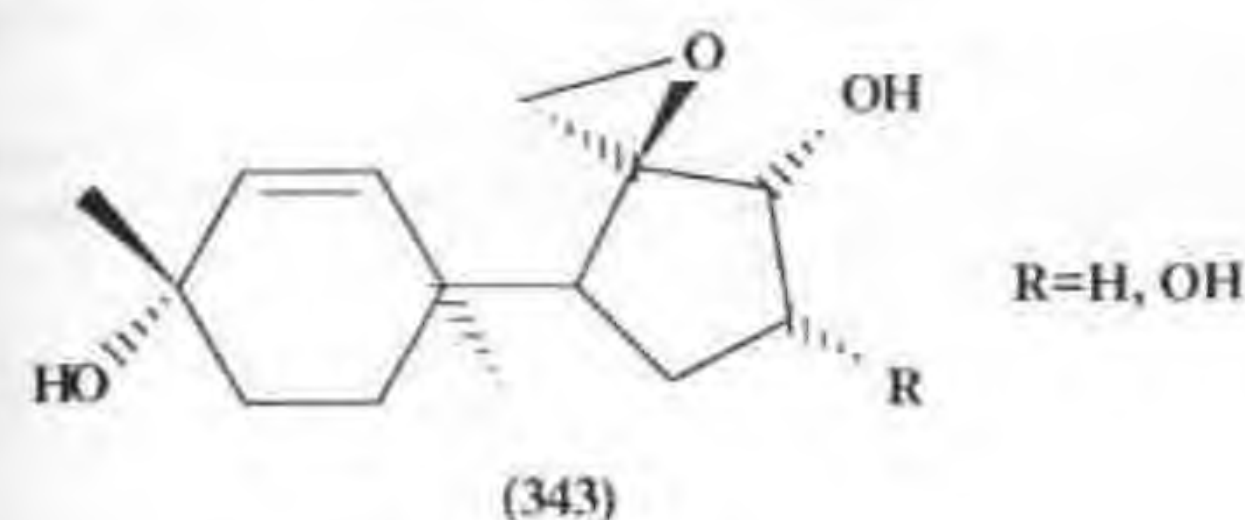
Другие макроциклические антибиотики, например, эритромицин, проявляют биологическую активность, предварительно захватывая в плоскость краун-эфира неорганические катионы (K^+ , NH_4^+). Ряд макроциклических триходенов содержит 18-членный полиэфирный цикл, обнаруживая сходство с известным реагентом 18-краун-6.

Разработаны методы синтеза некоторых триходенов – аналогов природных объектов с макроциклами, "привязанными" к углеродным атомам C-4 и C-15; C-8 и C-15; C-3 и C-4^{431, 432}.

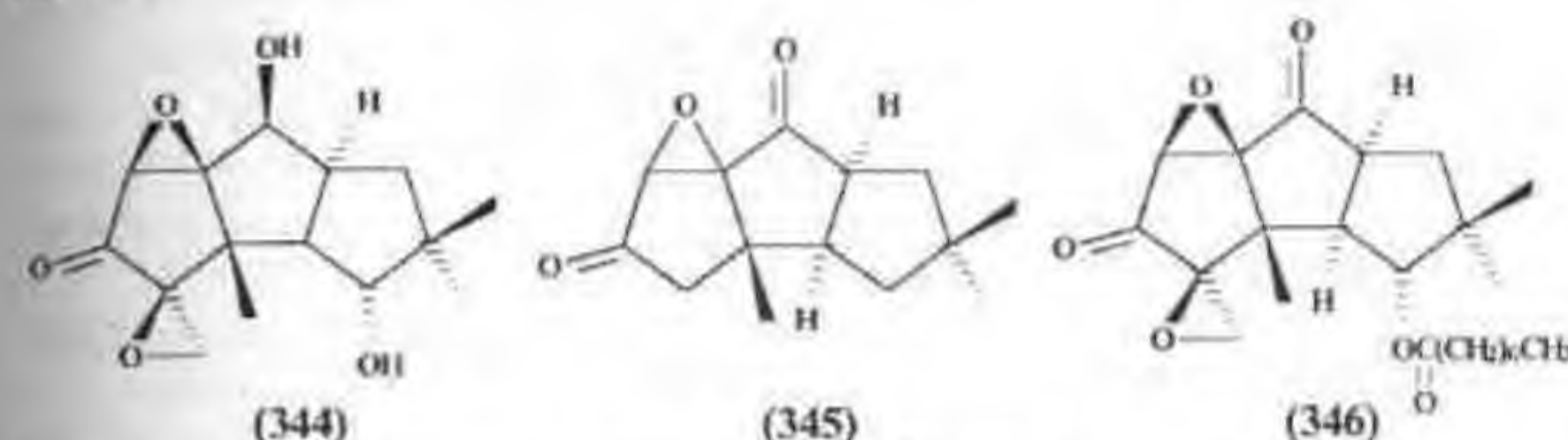
Среди макроциклических триходенов найдена серия соединений, обладающих *in vivo* антилейкемической активностью, цитотоксичностью и называемых бакчариноидами^{434, 435}. В бразильском кустарнике *Baccharis megapotamica* Spreng содержится более 20 бакчариноидов. Первым представителем этих сесквитерпеновых антибиотиков является бакчариноид В5 (342). По структуре они близки к роридинам, содержащим в кольце А в положении 9,10 олефиновую связь. При введении в сравнительно неактивный роридин 8β-гидроксильной группы или 9β,10β-эпоксидного кольца антилейкемическая активность существенно возрастает.

Окисление (341) тетра-н-бутиламмонийбихроматом⁴³⁵ приводит к производному, которое также обладает значительной противораковой активностью.

Токсичные триходены ответственны за отравление и смерть человека и животных при приеме в пищу зерна, отравленного грибом *Fusarium*. В ходе исследования роли в этих заболеваниях продуцируемых вторичных метаболитов, была установлена структура и биоактивность некоторых из них⁴³⁶, в том числе бицикла (343)



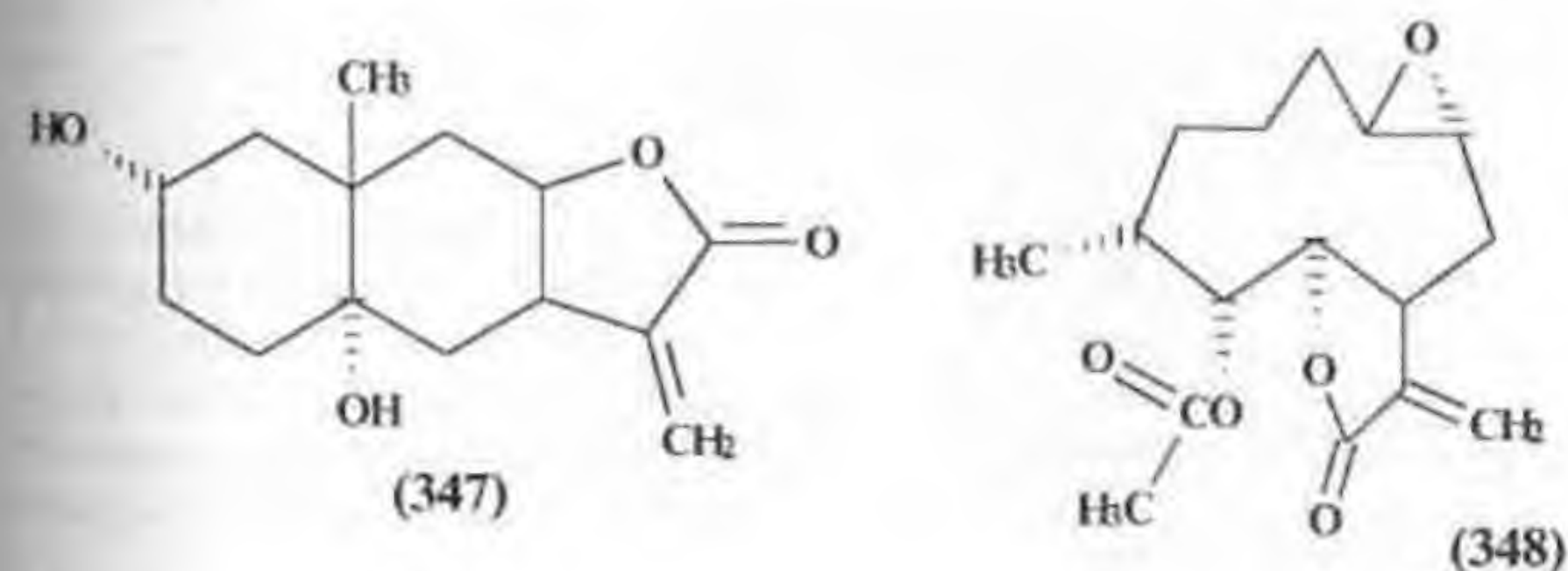
Осуществлен полный синтез (±)-кориолина (344) и (±)-гипнофилина (345)⁴³⁷, представляющих интерес как антимикробные и противораковые препараты.



Ранее они были выделены из природных объектов.

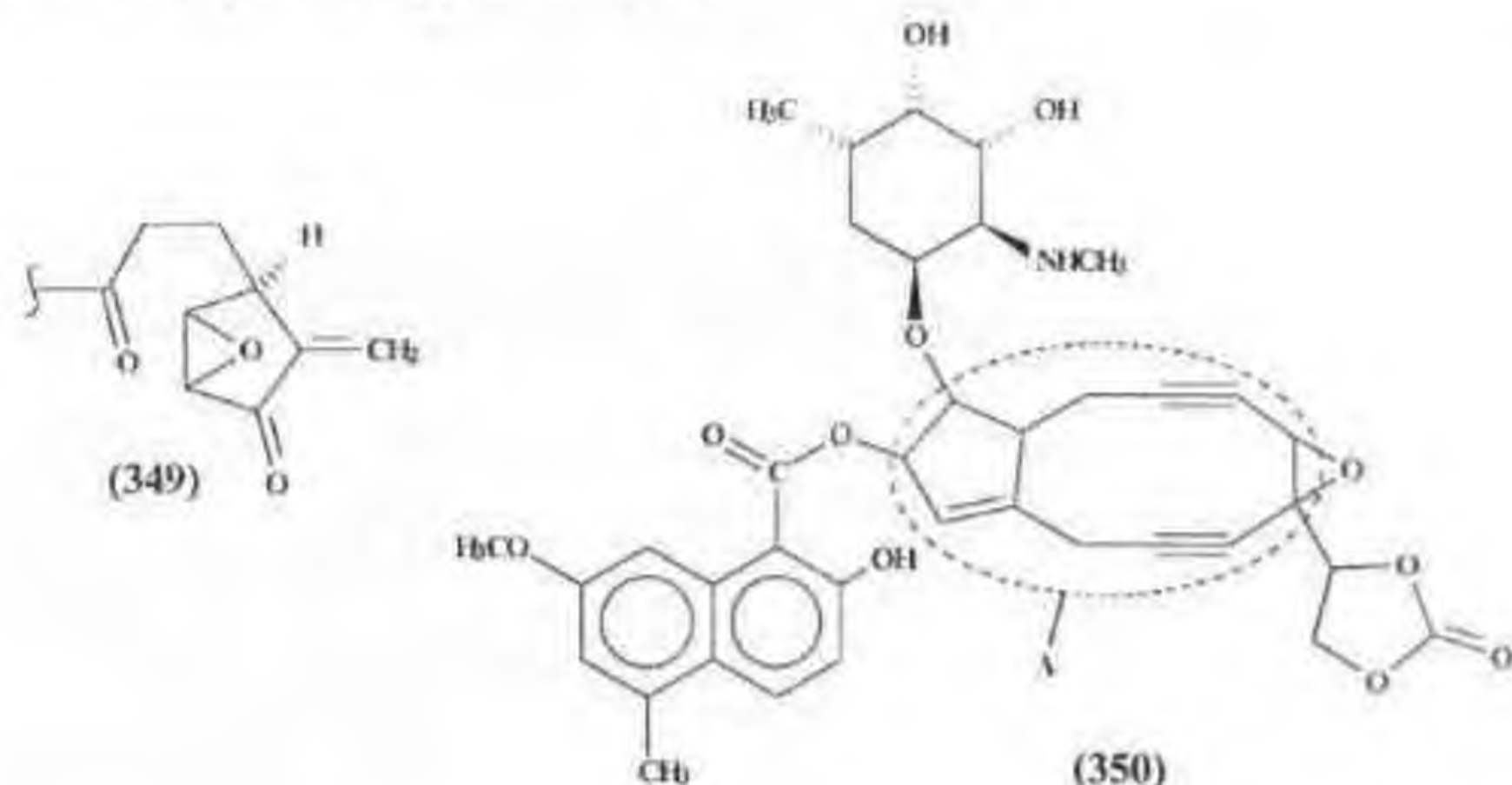
Характерно, что дикетокориолин В (346), сохраняя высокую активность в отношении широкого спектра микроорганизмов и, являясь сильным противораковым препаратом, не подавляет при этом иммунную систему.

Как потенциальное противораковое средство рассматривается⁴³⁸ сесквитерпеновый лактон (347), цитотоксичный для KB клеток (LD_{50} 0,4 мкг/мг).



Установлено строение трёх новых сесквитерпенов⁴⁴², выделенных из *Blumea Balsamifera*, в частности (348).

Показано, что значительным противораковым действием обладают дитерпеноиды – производные шикокцина⁴⁴³. Некоторые из них включают эпоксисодержащий фрагмент (349)



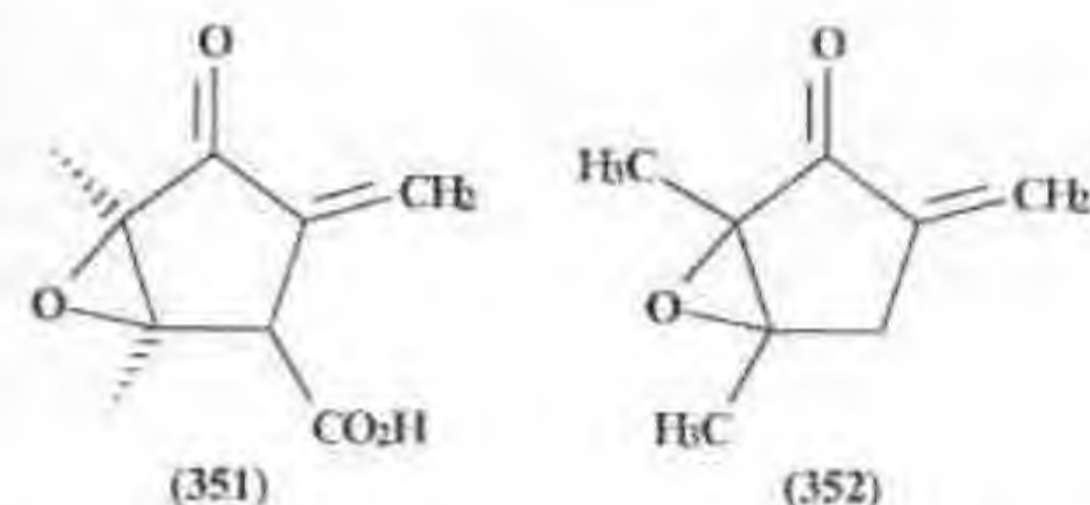
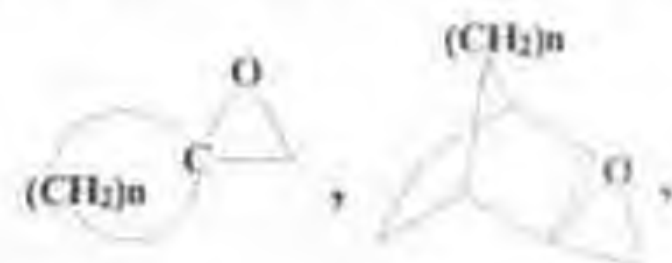
Антиканцерогенным действием обладает синтезированный эпоксидитерпен – 1β-ацетокси-13,14β-эпоксид-2β-*R*-5,9,13α-триметилциклотетрадекадиена-5,9⁴⁴⁴.

Из растений семейства *Compositae* (Саудовская Аравия) выделен интотоксический сесквитерпеновый α-гидроксилактон C₁₅H₂₆O₃ и родственный ему 5,6-эпоксид-2α-гидроксиалантолактон. Последний обладает свойством подавлять обмен бензо[а]пирена⁴⁴⁵.

Среди цикло- и бициклооксиданов, а также продуктов их превращений имеются соединения, обладающие антиканцерогенным и антилейкемическим действием²¹².

Противоопухолевой активностью обладает природный антибиотик неокарциностатин (350) – активный агент на ДНК^{443, 444}. Изучено его взаимодействие с апопротеином⁴⁴⁵. Описан синтез структурного фрагмента А⁴⁴⁶.

В ряду производных оксиданов обнаружены вещества антибактериального действия. К семейству циклопентеноидных антибиотиков, выделенных из разновидности стрептомицетов *Streptomyces violaceoruber*⁴⁴⁷, относится метилениомицин А (351)

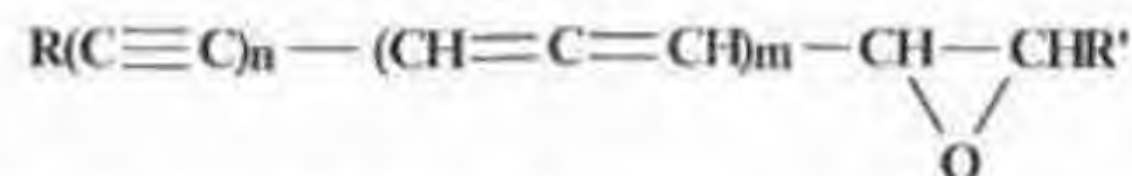


Осуществлён синтез 2,3-диметил-2,3-эпоксид-5-метиленициклопентаноид (352)⁴⁴⁶, обладающего антибактериальными свойствами по отношению к *B. Subtilis*, *S. aureus*, *Ps. arruginosa*, *E. coli*. Замена экзометиленовой группы на метильную приводит к потере антибактериальной активности.

Насыщенные функциональными группами циклопентаноиды вызывают всё возрастающий интерес в связи с тем, что они являются составной частью многих природных соединений: простагландинов, антибиотиков, противораковых препаратов, аналогов нуклеозидов^{448, 449}.

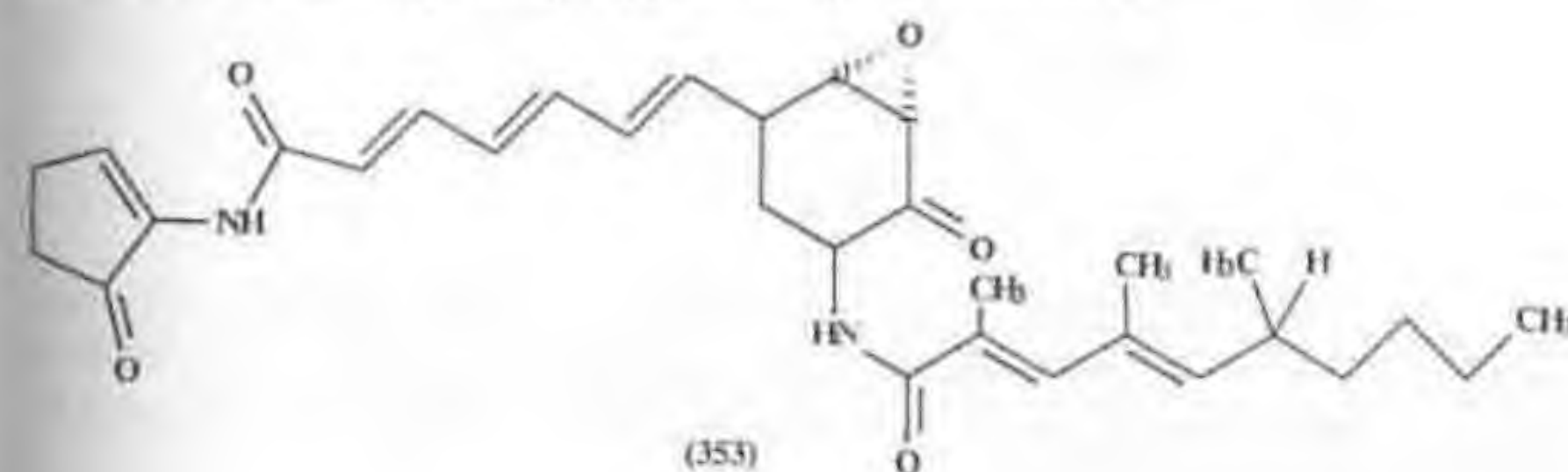
Полный синтез D,L-метилениомицина А, выделенного из гриба *Streptomyces violaceoruber*, описан в работе⁴⁴⁸.

Широким спектром антибактериального воздействия обладают соединения ацетиленового ряда общей формулы⁴⁴⁸



где R=H или Ar, R=CH₂OH, CHO, 3-гидроксид-1-пропенил, 3-гидроксид-1,2-эпоксипропил, n=2, m=1 или n=3, m=0.

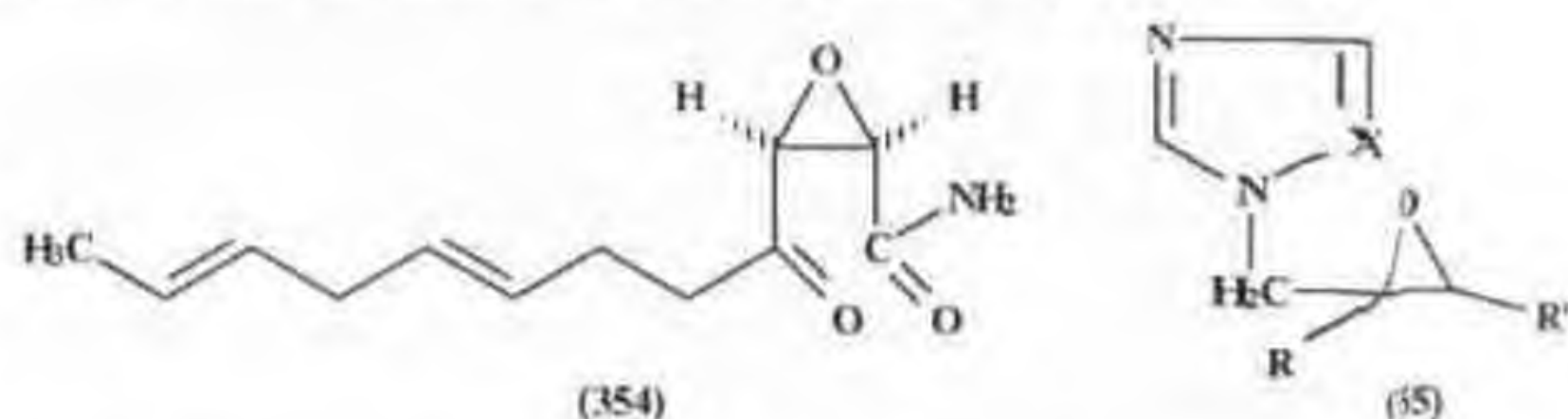
Антибиотики группы манумицина (353)⁴⁵⁰ содержат звено 2,3-эпоксидциклогексанола, многофункциональный структурный элемент C,N (в положении 4) и азотсодержащую функцию (в положении 6)



Звено C_7N может иметь хиноидную структуру (например, в рифамицинах, митомицинах) или ароматическую (пактамицин). Показано, что биогенез этих антибиотиков осуществляется с образованием 3-амино-5-гидроксibenзойной или 3-аминобензойной кислоты. Описаны результаты изучения биосинтеза фрагмента C_7N антибиотиков манумидина и асукамидина⁴¹¹.

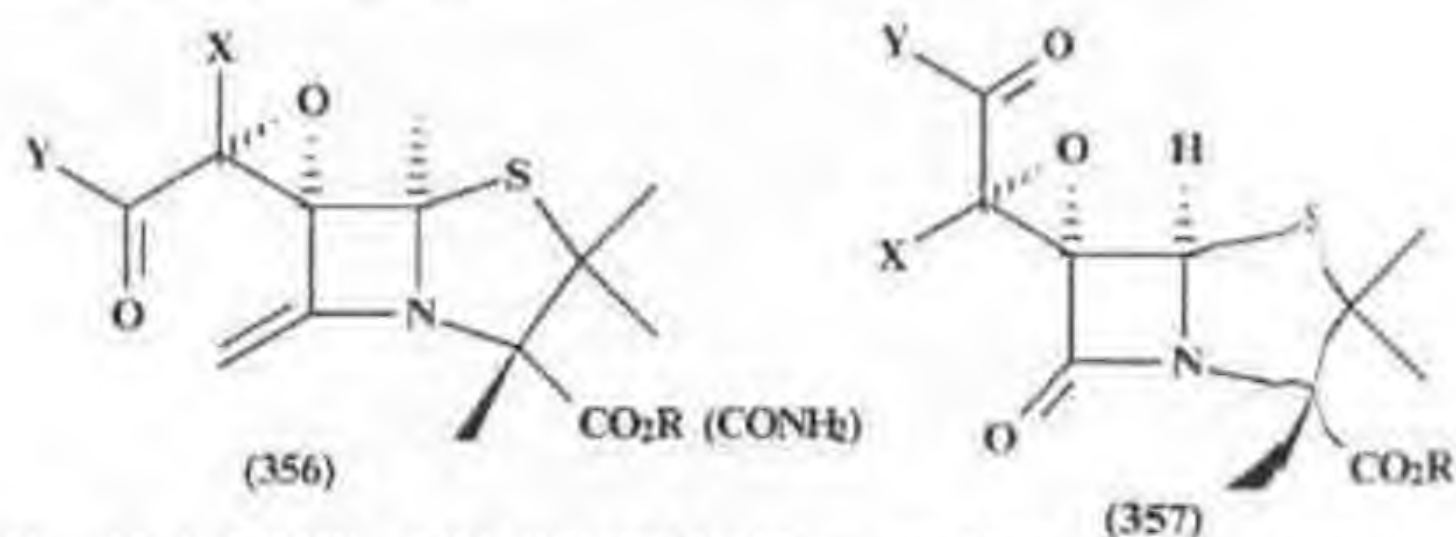
Известны также типы звена C_7N , образованные на основе фосфата или ацетата пентозы.

Новые антибиотики группы манумидина – колабомидины⁴¹² выделены из *Streptomyces griseoflavus*. Установлено строение колабомидина А. Описан синтез антибиотика церуления (354)⁴¹³, выделенного из культуры *Cephalosporium calvulens* и способного ингибировать β -кетотиоэфирсинтетазу.



Предложено использование для лечения вирусных заболеваний азолметилоксиранов общей формулы (355), где R и R' – алкилы C_1-C_4 , бифенил-, алкокси-, галогеналкил- и др. радикалы; X – CH или N⁺.

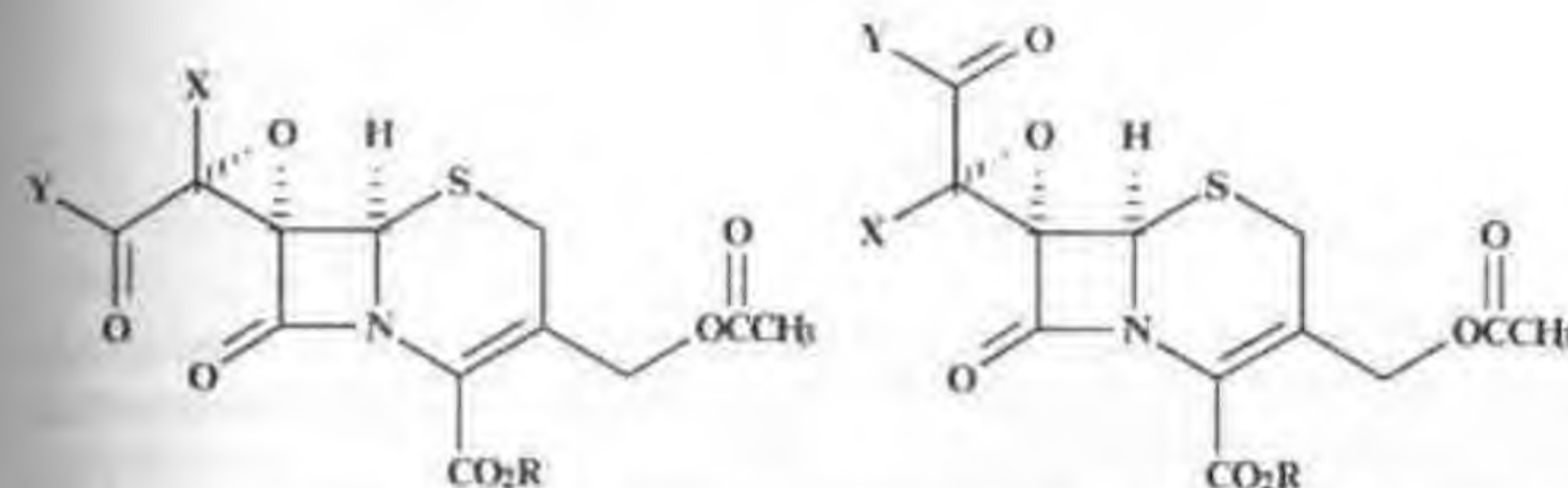
Синтезирован ряд новых 6-спиро-эпоксипенициллинов общей формулы (356), (357), перспективных в качестве ингибиторов лактамазы и антибактериальных препаратов⁴¹⁵:



где X, Y – Hal, NHPH, NHCH(CO₂R)Ph и др. Эти соединения оказывают специфическое действие на различные β -лактамазы, проявляя очень мало общего с пенициллинсвязывающими белками – главными мишенями антибактериального действия.

Характерно, что активность (3R)-изомеров отличается от активности соответствующих (3S)-изомеров. Сложноэфирные производные не проявляют существенной активности, в то время как амидные производные, особенно с (3R)-конфигурацией обладают как антибактериальной, так и ингибирующей активностью.

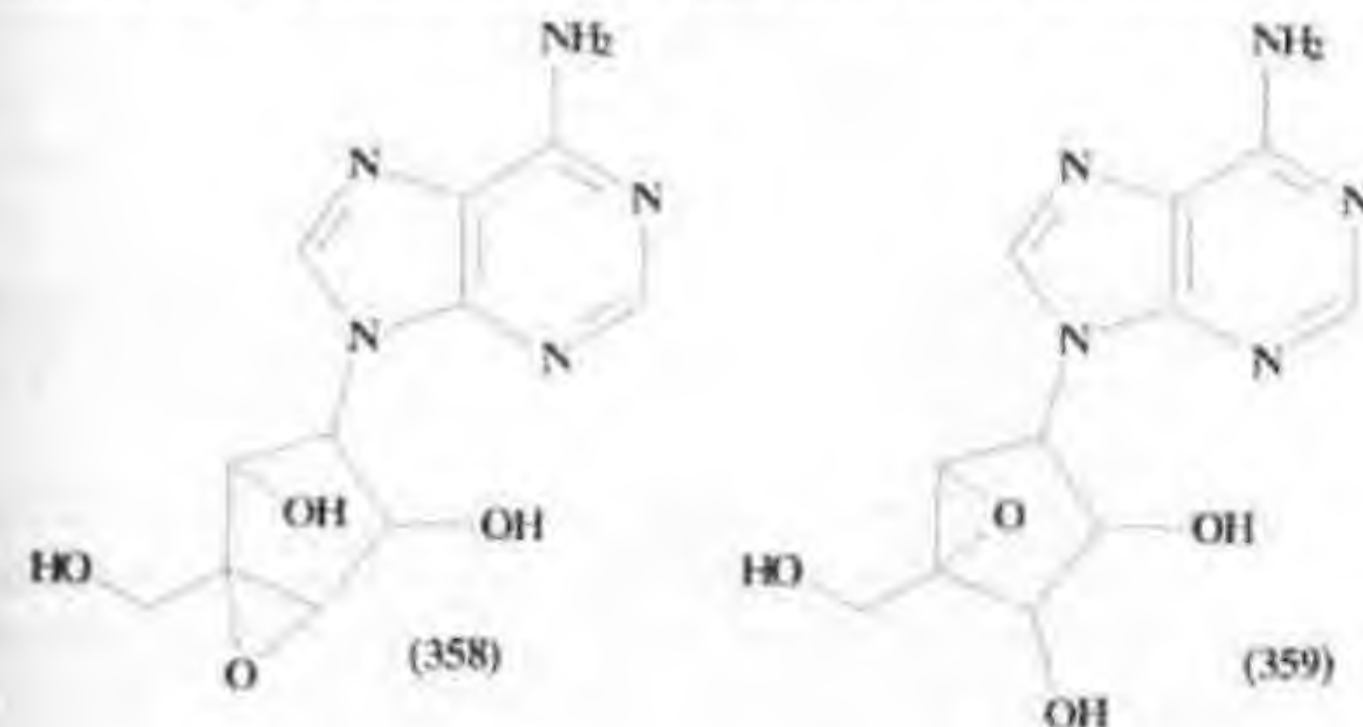
Те же авторы осуществили синтез⁴¹⁶ серии новых 7-спиро-эпоксифалоспоринов типа:



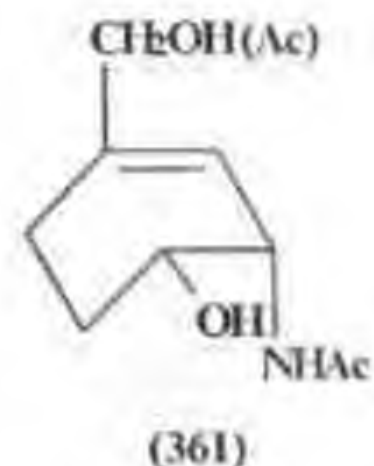
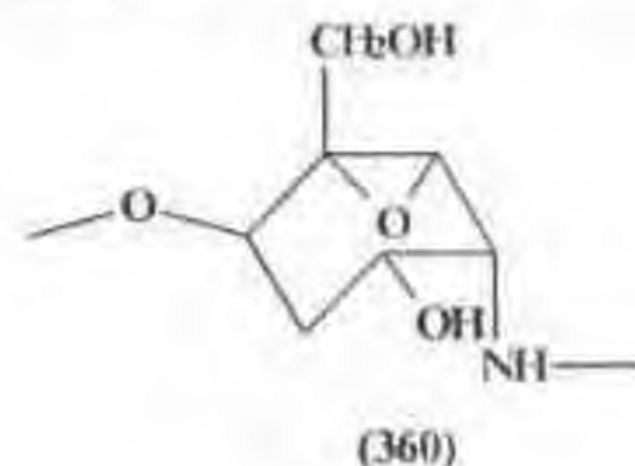
Некоторые из них проявили значительную антибактериальную активность, которая зависит от природы заместителей и стереохимии эпоксидного цикла.

Большой интерес вызывают аналоги нуклеозидов в которых углеводный фрагмент, например, фуранозы (рибозы) замещен на карбоциклическое кольцо⁴¹⁷. Так, замещение фуранозного кислорода в аденозине на метиленовую группу приводит к производному цикlopentана – аристеримицину, обладающему, как и другие аналоги, противоопухолевыми (в частности антилейкемическими) и противовирусными свойствами.

Выделен ряд антибиотиков группы неплаоцина. Некоторые из них – неплаоцин В (358) и неплаоцин С (359) содержат эпоксидный цикл:



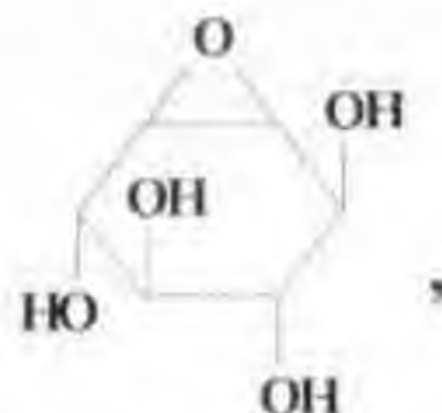
Из культуры *Streptomyces flavocromogenus* выделен комплекс NS-504, выступающий в качестве ингибитора альфа-амилазы и относящийся к глюкозидным ингибиторам из класса псевдоолигосахаридов⁴⁵⁰. В упомянутом комплексе в цепь пиранозных циклов включён аминоэпоксидциклогексановый фрагмент (360)



С целью установления конфигурации эпоксидного цикла в комплексе проведен синтез и анализ ряда модельных объектов – продуктов эпоксидирования производных циклогексена (361).

Как потенциальные биологически активные вещества, используемые в химии природных соединений и синтетических сахаров⁴⁵⁹, вызывают интерес эпокси- и диэпоксициклитолы. Ценными полупродуктами для исследований в этой области представляются оксираны, синтезированные на основе метилсульфонилпроизводных инозитола.

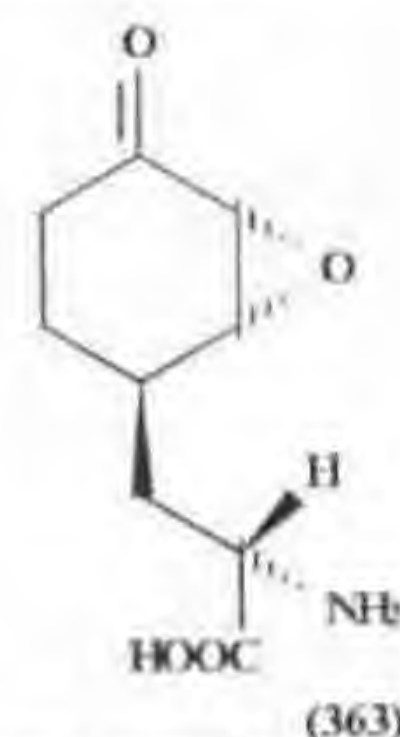
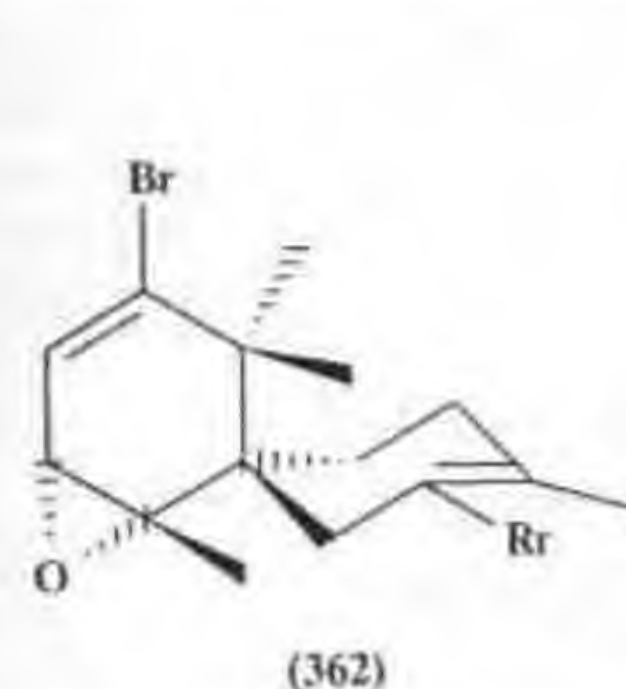
Улучшен синтез В-эпоксида кондуритола,



выступающего в качестве инактивирующего ингибитора нескольких D-глюкозидаз, в частности, энзима, расщепляющего глюкозилцерамид в организмах млекопитающих⁴⁶⁰.

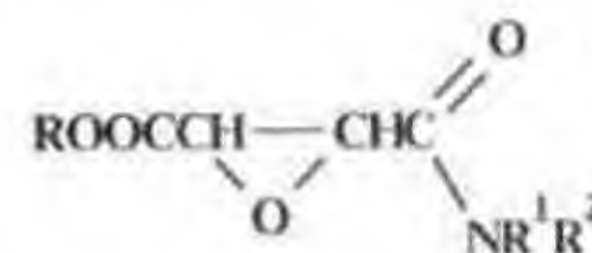
Осуществлен синтез сахарных аналогов рибо-, арабинодеокси- и дезоксиаминоэпоксибензоксоина, являющихся фрагментами антрациклина⁴⁶¹.

Из красных водорослей *Laurencia majuscula* выделен и идентифицирован новый бромсодержащий терпеноид (362), являющийся метаболитом антимикробного действия против *Bacillus subtilis* и *Escherichia coli*⁴⁶².



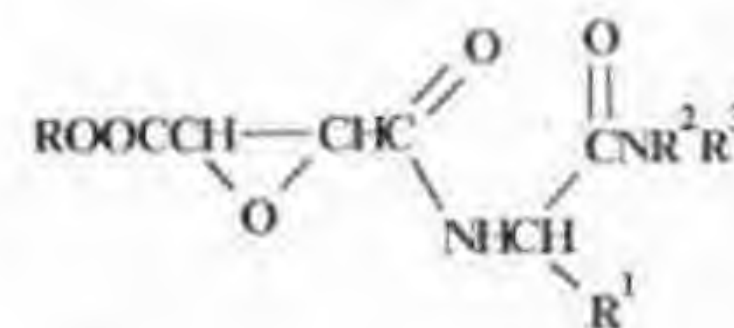
Описан новый стереоселективный синтез антибиотика антикапсина (363) – экзотической α-аминокислоты, продуцируемой *Streptomyces griseoplanus* и *Bacillus subtilis*⁴⁶³. Антикапсин является сильным ингибитором синтезаты аминоклокозы широкого ряда бактерий и входит в состав дипептида бацилизина – вторичного метаболита, обладающего, в свою очередь, антибактериальной и фунгицидной активностью.

Широким спектром биологического действия обладают эпоксипроизводные алифатических кислот. Производные моноамида эпоксиантарной кислоты⁴⁶⁴



(где R=H, ион щелочного металла, C₂-C₃ – алкил, C₂, C₃ – алкенил, C₂H₅, C₃-C₄ – циклоалкил или циклоалкенил; R¹=H, C₂-C₃ – алкил; R²=CH₂C₂H₅, фурфурил, пиридил и др.) обладают противовоспалительным действием, ингибирующим тиропротеазу и мышечную дистрофию, а также обладают гипотензивным действием без увеличения проницаемости сосудов.

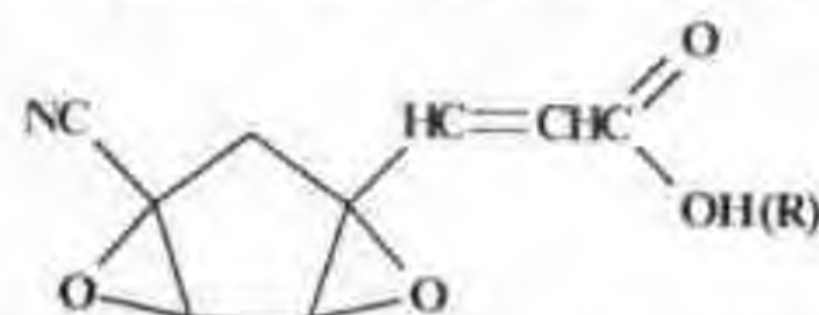
Моноэфир эпоксиантарной кислоты может быть использован для лечения инфаркта миокарда⁴⁶⁵, а производные эпоксиантарной кислоты общей формулы



($R=H, CH_3, C_2H_5$; R^1 -алкил C_1-C_3 ; $R^2=H, Me$; R^3 -алкил C_1-C_{10}, C_6H_5) тормозят действие протеиназ и пригодны для лечения мышечной дистрофии⁴⁶⁰.

Для синтеза лекарственных средств, стимулирующих сердечную деятельность при инфаркте и дистрофии, в качестве полупродукта используют D-трансэпоксиянтарную кислоту, получаемую разделением на изомеры D,L-трансэпоксиянтарной кислоты⁴⁶¹.

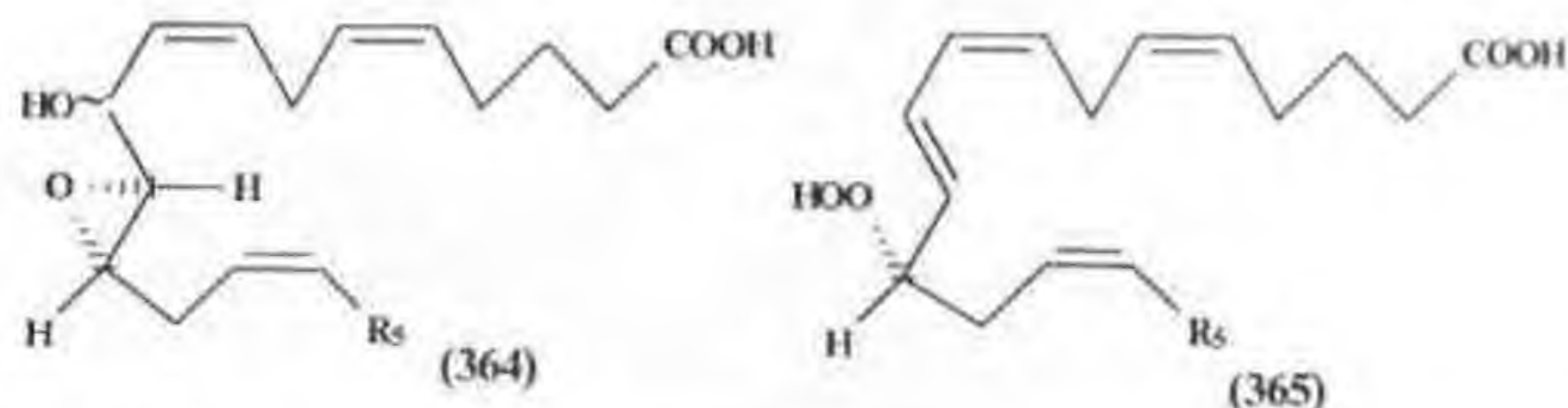
Производные β -замещённой акриловой кислоты



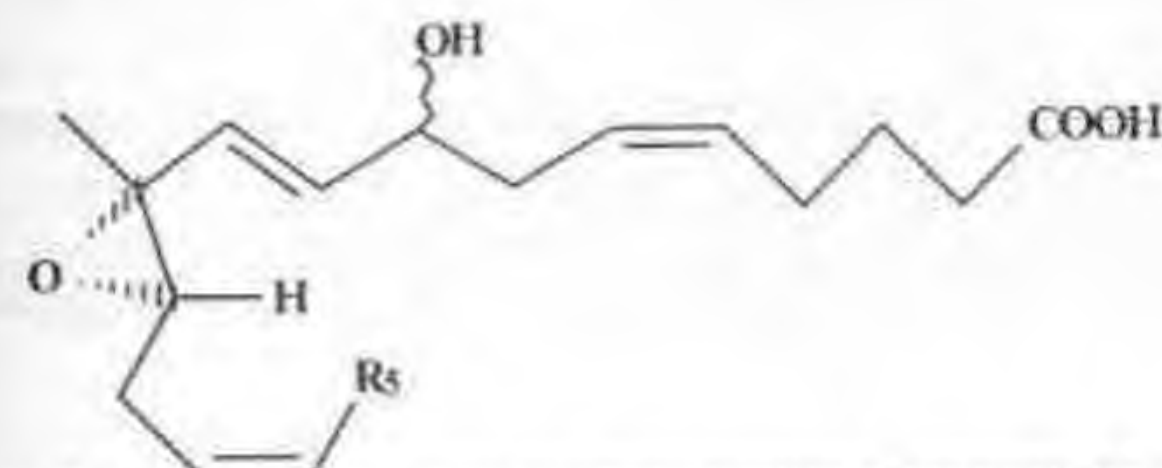
пригодны в качестве бактерицидных лекарственных препаратов и средств против микоплазмоза⁴⁶⁸.

Известно образование в процессе метаболизма акрилонитрила соответствующего эпоксида⁴⁶⁹.

Описан синтез двух стереоизомерных 10-гидрокси-11,12(S,S)-эпоксиэйкоза-5,9,14(Z)-триеновых кислот (364), которые идентичны двум новым метаболитам арахидоновой кислоты, образующихся в крови млекопитающих, вероятно, вследствие внутримолекулярного эпексидирования по схеме гидропероксид→эпоксиалканол⁴⁷⁰.



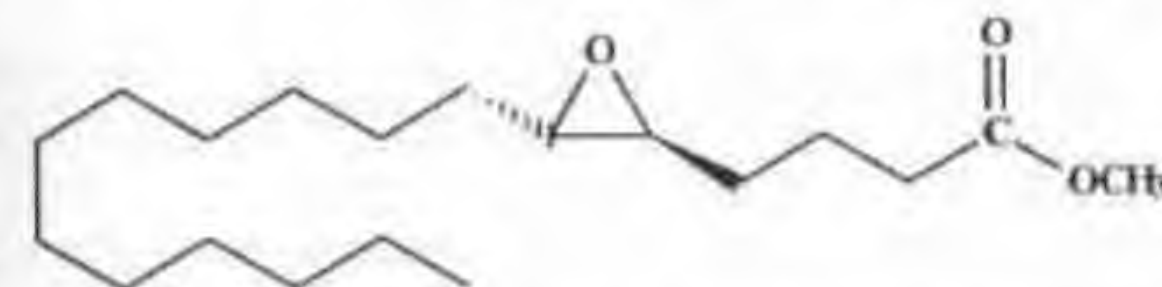
Плавающая на поверхности протеиновая фракция из лёгкого крысы превращает арахидонат и соединение (365) в смесь двух стереомеров (364) и пары изомерных эпоксидов – 8-гидрокси-11,12-эпоксиэйкоза-5,9,14-триеновых кислот. Последняя пара метаболитов представляет интерес в связи с тем, что она образуется также в клетках поджелудочной железы, где они способны стимулировать выделение инсулина в присутствии глюкозы. Предполагается, что эти вещества, именуемые гепоксилинами, являются диастереомерами 8-гидрокси-11,12-(S,S)-эпоксиэйкоза-5,14(Z)-9(E)-триеновых кислот



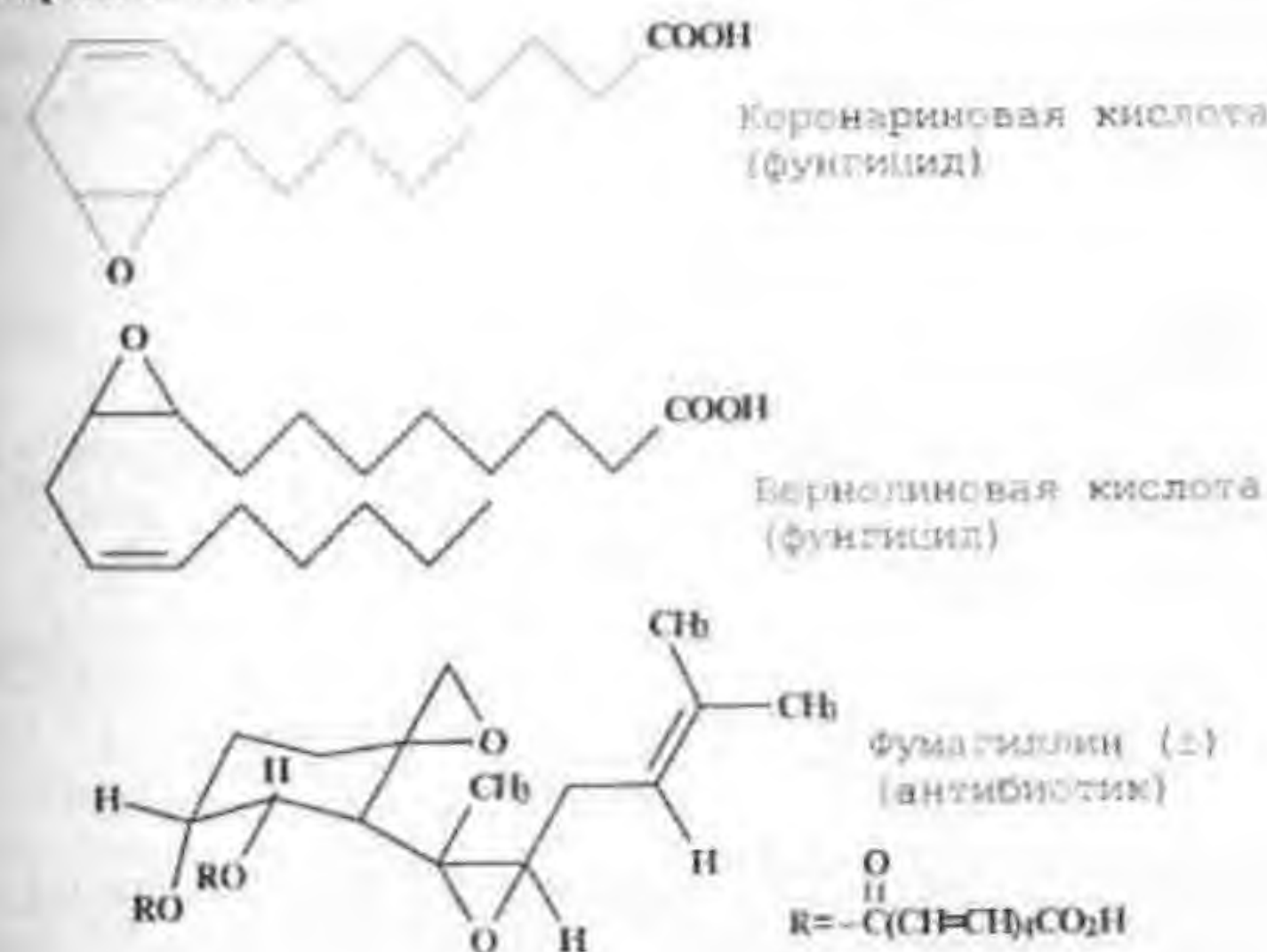
С целью более тщательного исследования проведен их синтез⁴⁷⁰.

Недавние исследования показали, что региоизомерные цис-эпоксиэйкозатриеновые кислоты могут участвовать в функционировании почек и в секреции пептидного гормона. В связи с этим осуществлён синтез энантиомеров 8,9- и 11,12-эпоксиэйкозатриеновых кислот⁴⁷¹.

В числе медиаторов некоторых видов аллергии отмечен лейкотриен А⁴⁰⁰

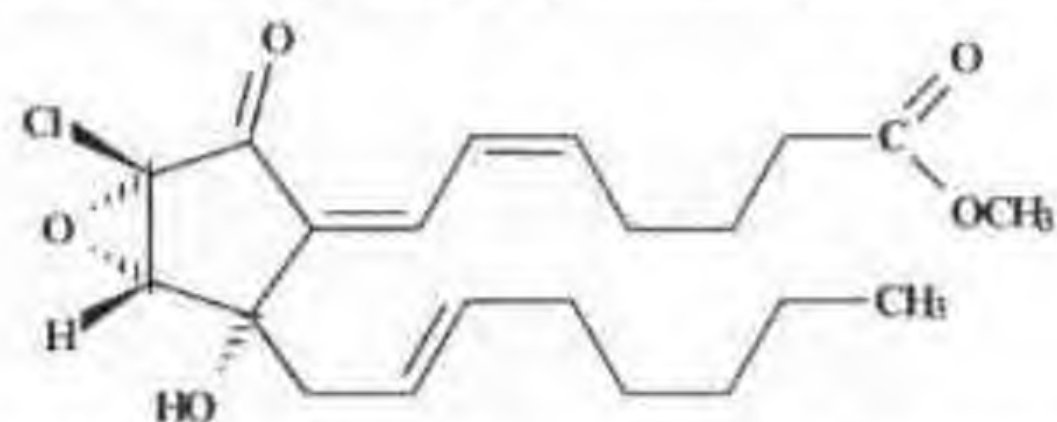


В этом же обзоре из эпоксицированных производных ненасыщенных кислот представлены



Ряд производных эпоксикарбоновых кислот ингибирует активность Са-зависимой протеазы⁴⁷² и оксигеназы жирных кислот⁴⁷³. Некоторые из них⁴⁷² включены в качестве активного ингредиента в препараты для лечения острых заболеваний центральной нервной системы, вызываемых функциональными расстройствами головного или спинного мозга.

Выделен новый антипролиферирующий простагландин⁴⁷⁴.

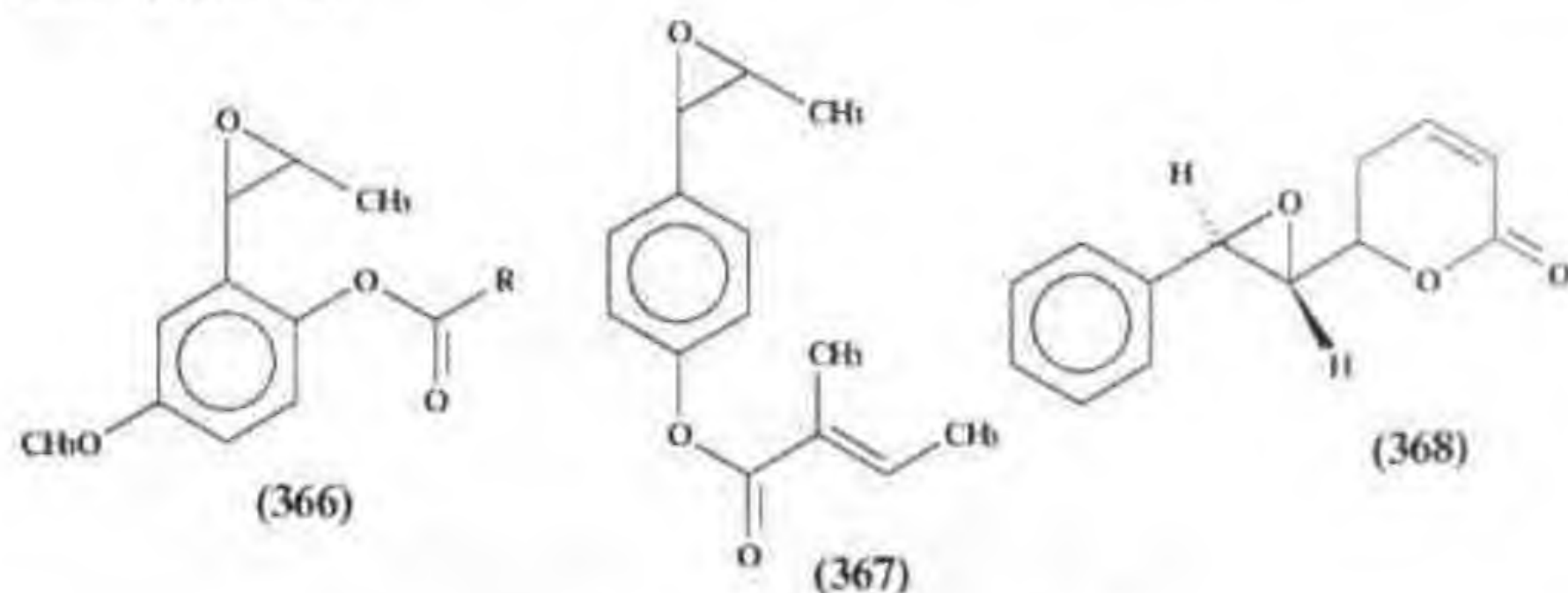


Некоторые N-замещённые производные 3,4-эпоксигексагидрофтальмида проявляют антиконвульсивную активность⁴⁷⁵.

Описан первый немикробиологический асимметрический синтез энантимерно чистой (1R,2S)-(-)-(1,2-эпоксипропил)фосфоновой кислоты – антибиотика фосфомицина⁴⁷⁶. Для лечения инфекционных заболеваний, вызываемых грамм-положительными и грамм-отрицательными бактериями, в терапии и ветеринарии предложена соль 2R-цис-(3-метилоксиранил)фосфоновой кислоты и 2-амино-2-оксиметилпропандиола-1,3⁴⁷⁷.

В качестве средства понижения внутриглазного давления запатентованы фармацевтические составы на основе эпоксипроизводных лабденов⁴⁷⁸⁻⁴⁸⁰.

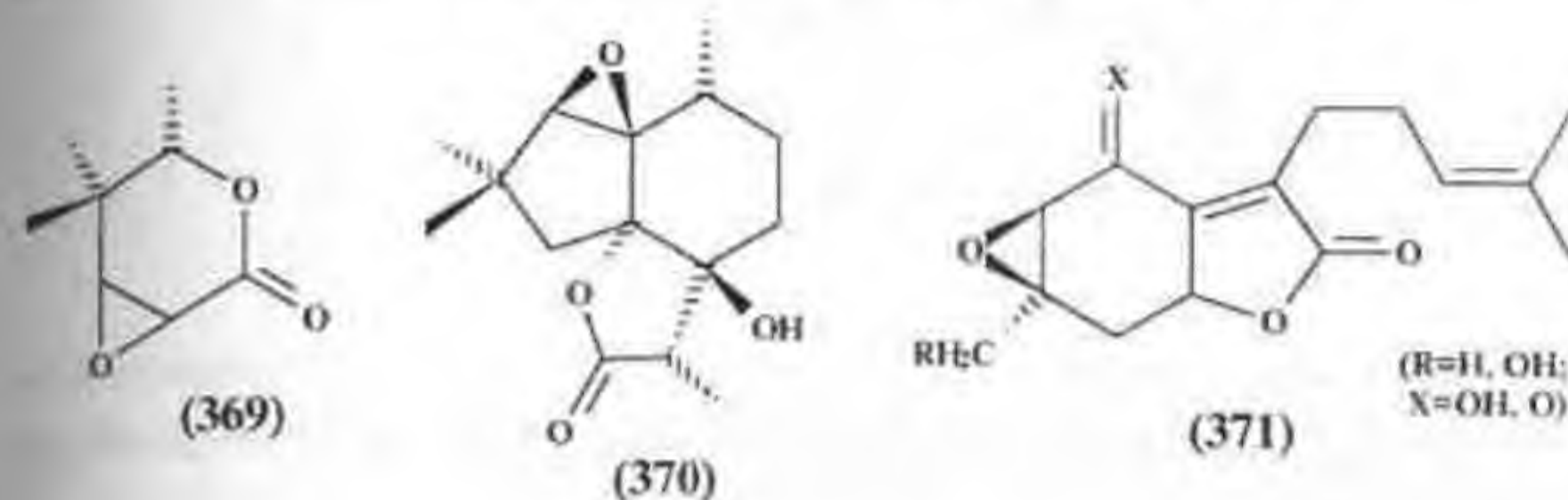
Антигерминовой активностью обладают⁴⁸⁰ производные оксида стирила (366), (367):



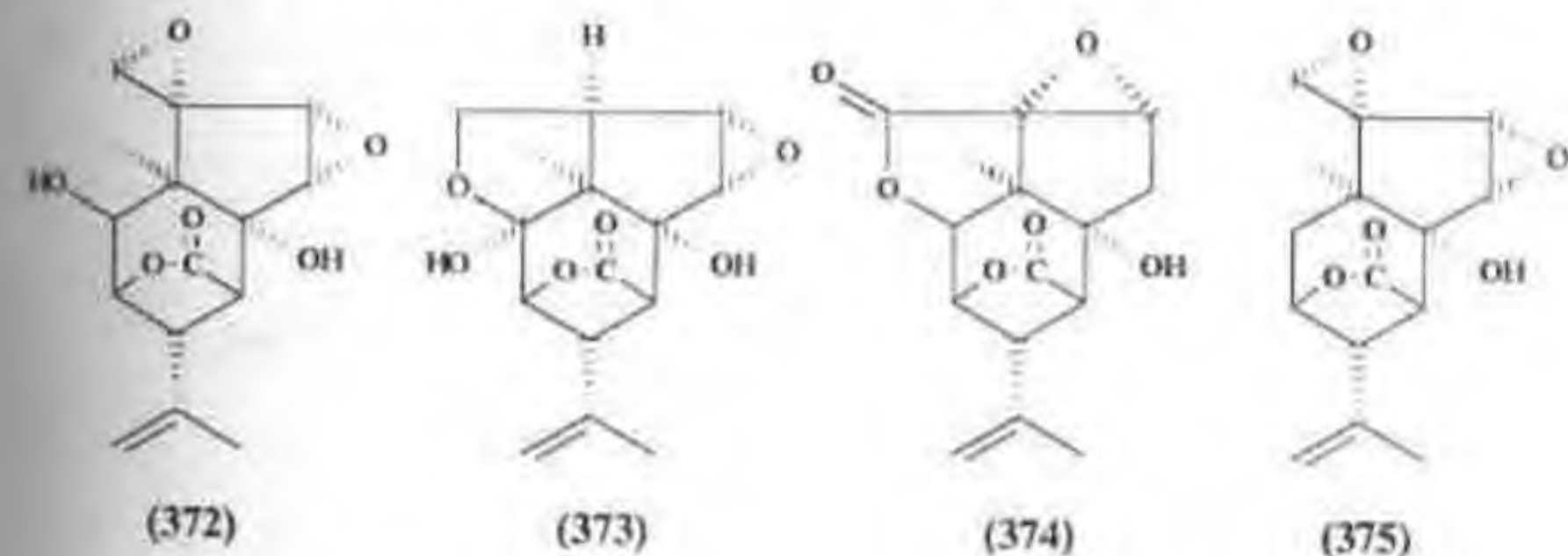
Из малазийского растения *Goniothalamus macrophyllus*, применяемого в народной медицине в качестве abortивного средства, выделен 7,8-эпоксиго-ниоталамин (368)⁴⁸¹.

Эпоксидсодержащие лактоны насыщенных и ненасыщенных кислот являются весьма распространёнными структурными элементами природных соединений. Например, амобринин⁴⁸² и дисоксилин⁴⁸³ содержат фрагмент (369).

Осуществлён полный синтез ряда природных объектов типа сескви-терпеновых лактонов аляколида (370)⁴⁸⁴ и (±)-паникулида (371)⁴⁸⁵.



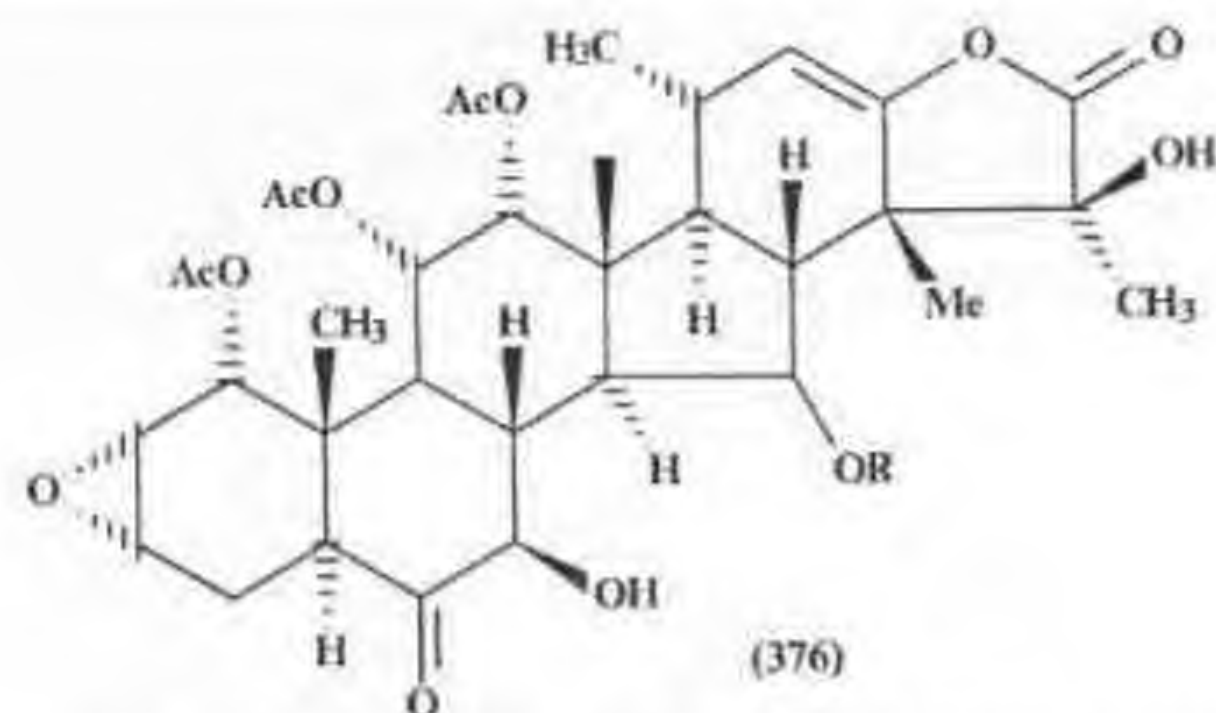
Синтезирован ряд высокоактивных в биологическом отношении сес-кви-терпенов (372)-(375)⁴⁸⁶.



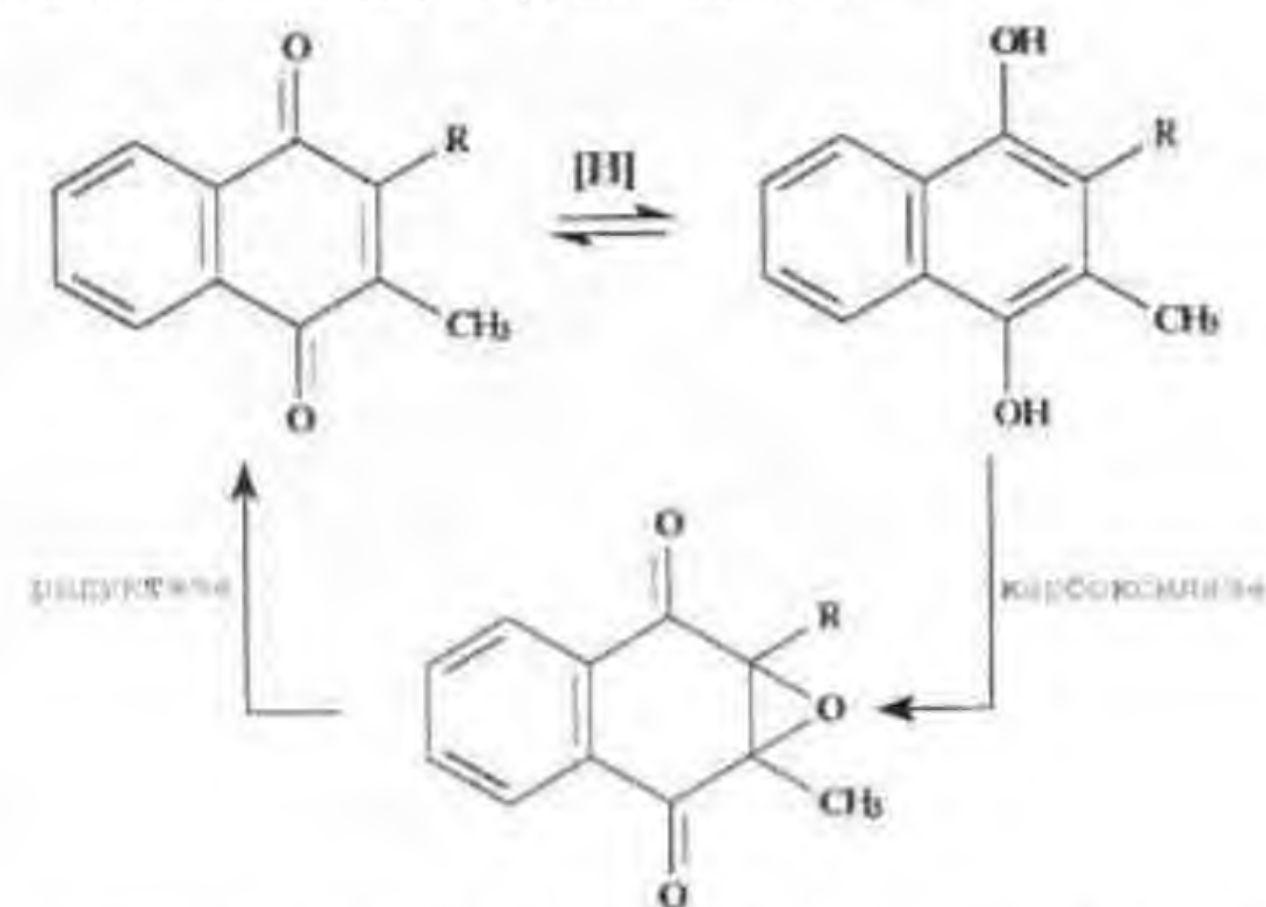
(±)-Тутин (372) – токсическая основа растений *Coriaria* и является специфическим антагонистом γ-аминобутановой кислоты, а астеромурин А (373) – главный компонент продуктов, определяющих горечь насекомых *Asterococcus muratae kuvana*.

Препарат для снижения уровня холестерина в крови содержит смесь 2-R,R'-CH₂-оксиранов (R=H или CH₃; R'=галоген)⁴⁸⁷.

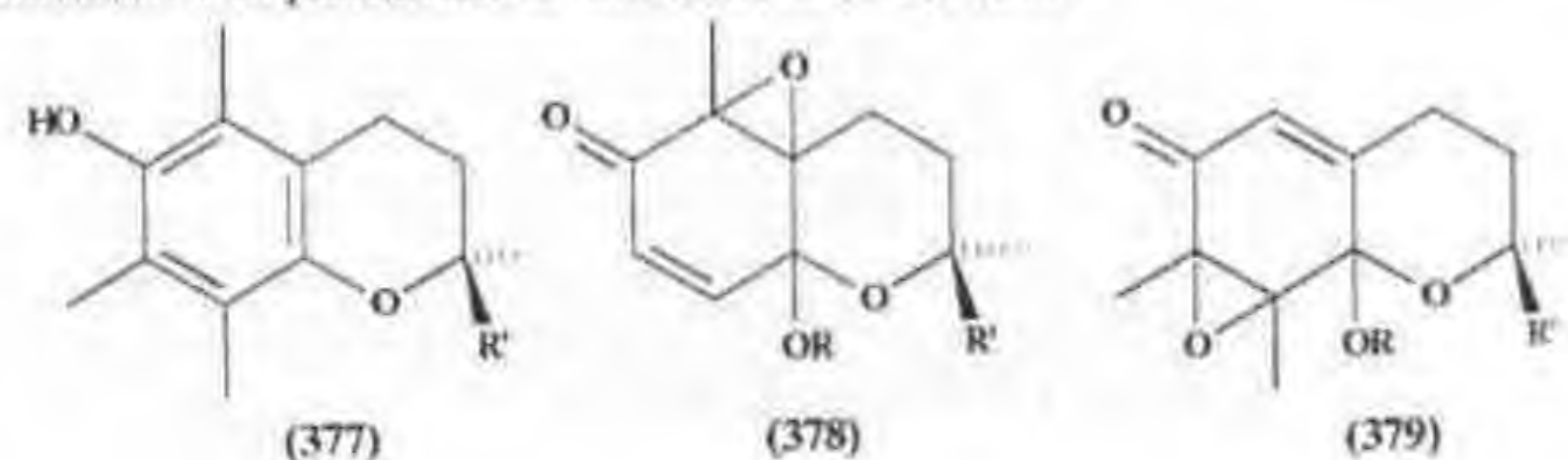
Из спиртового экстракта лекарственного растения *T. pantoaginea*, обладающего анальгетическим, антисептическим и противовоспалительным действием, выделены определяющие его горький вкус стероидные производные (376) – таккаланолиды А (R=Ac) и В (R=H)⁴⁸⁸.



Проведено моделирование превращений в живых организмах витамина К, промотирующего карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты в протеинах в каскадах свёртывания крови⁴⁸⁹:

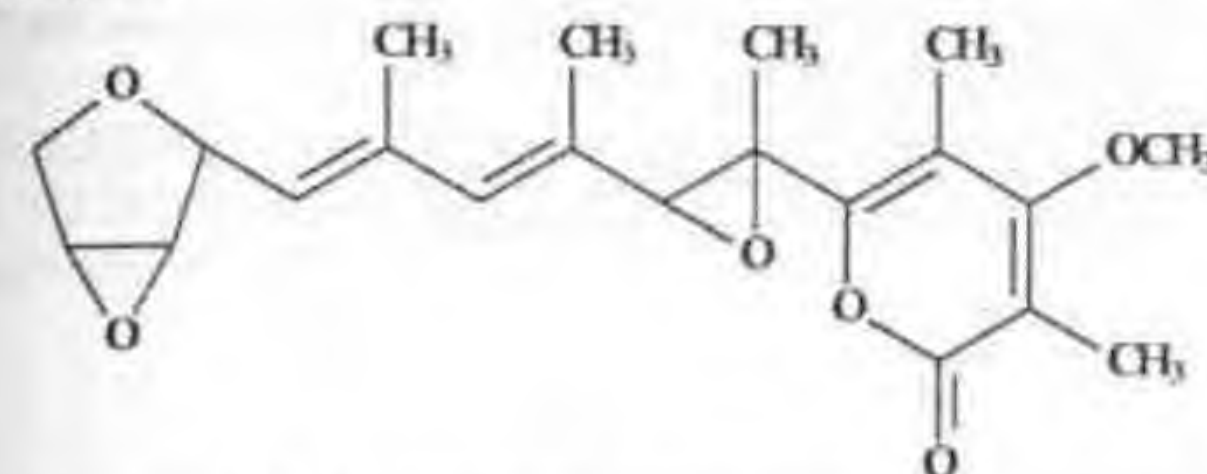


Смоделирован также процесс окисления биологического антиоксиданта α -токоферола – витамина Е (377) алкилпероксидными радикалами⁴⁹⁰, протекающий с образованием эпоксидов (378), (379)

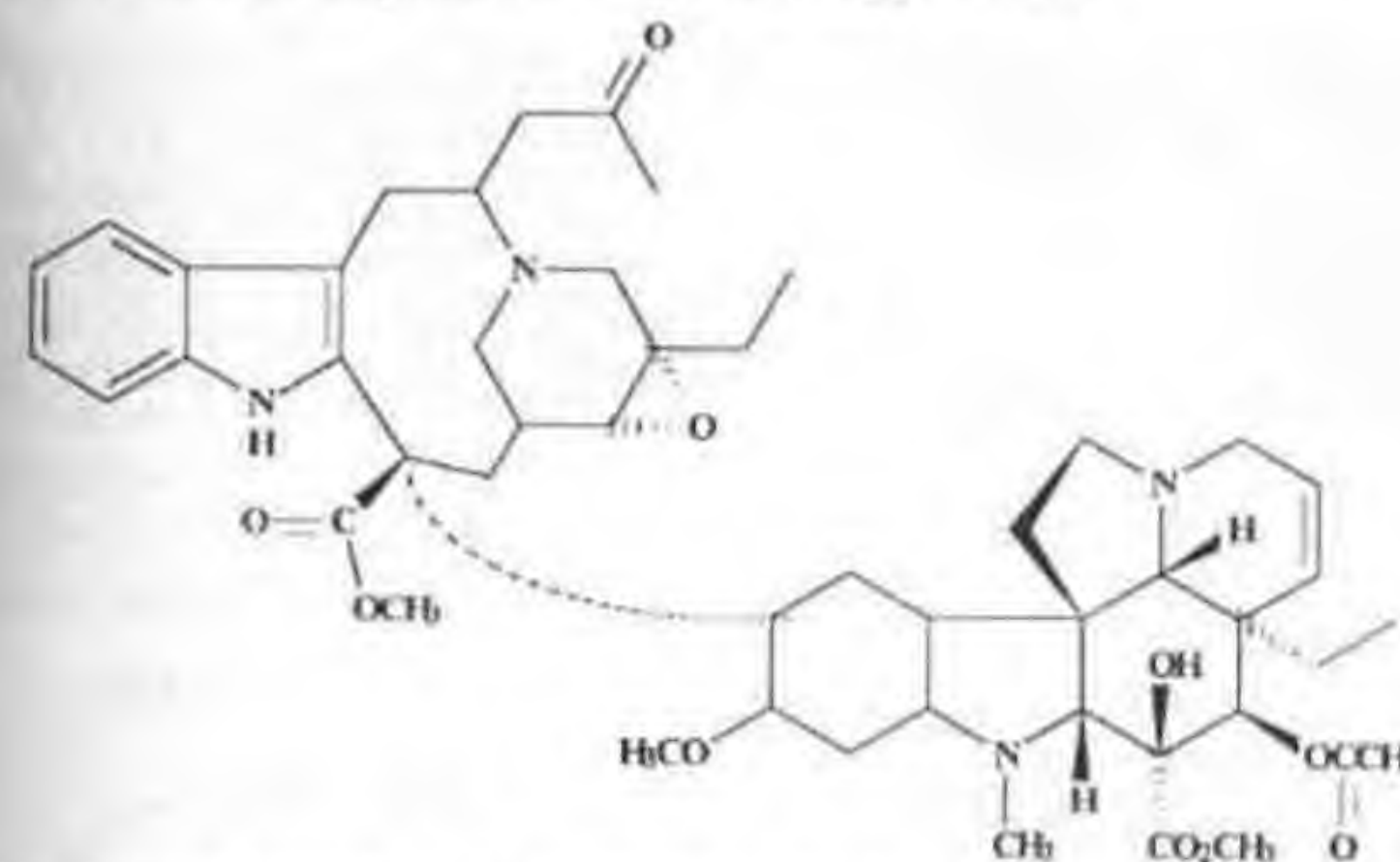


Характерно, что α -токоферол обнаруживает синергическое действие в паре с аскорбиновой кислотой, способной восстанавливать (377) из соответствующего феноксильного радикала.

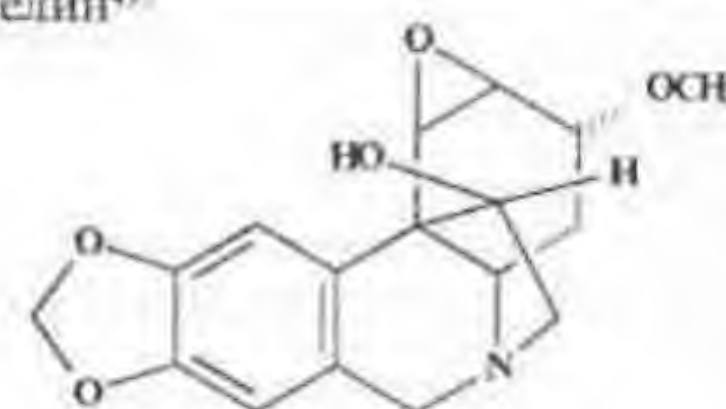
Ингибитором некоторых биоокислительных процессов является (+)-веррукозидин



выделенный из грибка *Penicillium verrucosum*⁴⁹⁰. По структуре он близок к ряду полиеновых микотоксинов, содержащих цикл α -пирона. Из широко распространённого в Пакистане растения *Catharanthus roseus* используемого в химиотерапевтических целях, выделен ряд индольных алкалоидов, в т.ч. бинарный эпоксидсодержащий алкалоид леуразион⁴⁹¹



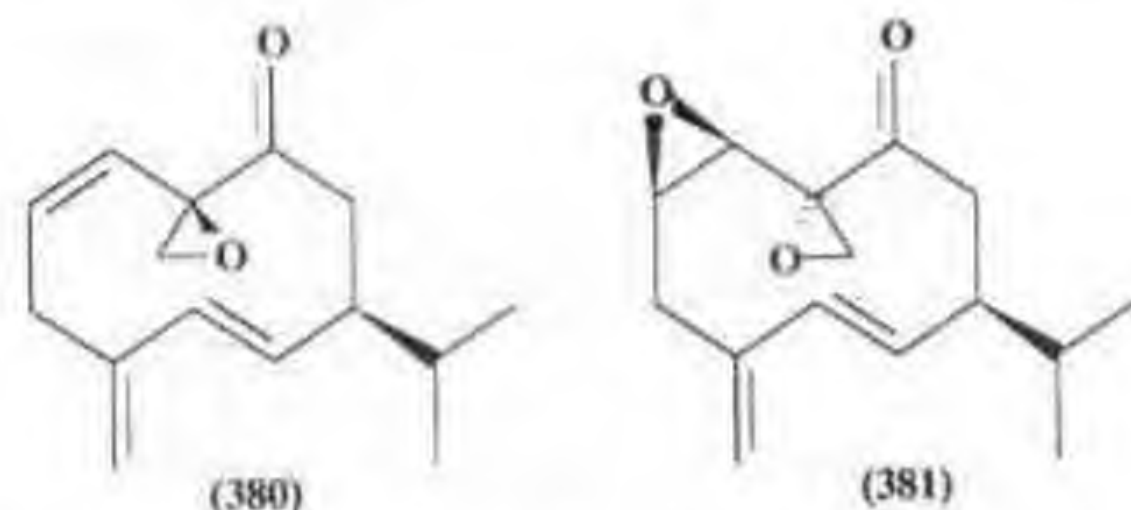
Из *Crinum latifolium* L. выделен новый иммуностимуляторный алкалоид 1,2- β -эпоксиамбелин⁴⁹¹



Большие усилия прилагаются для выделения, идентификации и синтеза феромонов, в том числе эпоксидсодержащих. В мировой сельскохозяйственной практике уже используется порядка 80 синтетических препаратов целевого назначения.

Сложность задачи их синтеза и практического использования усугубляется тем, что феромоны, как правило, чрезвычайно активны (рабочие концентрации $< 10^{-7}$ мг) и неустойчивы.

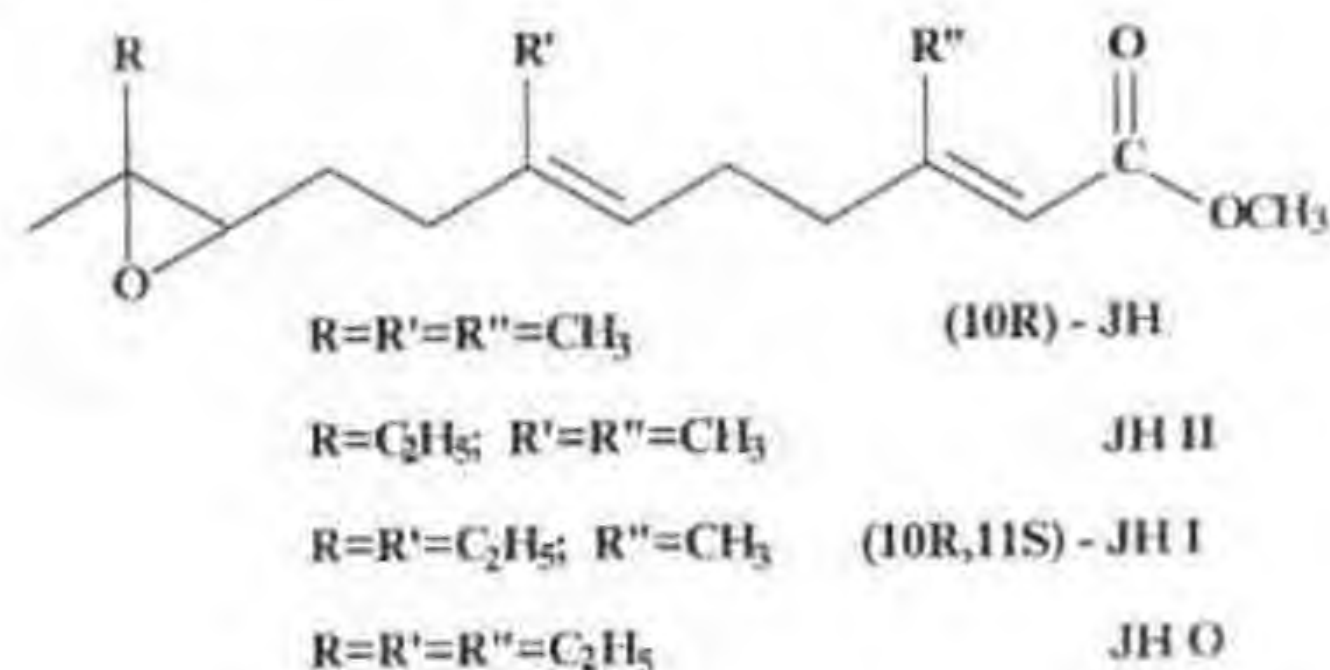
Предпринят ряд попыток^[413-415] синтеза двух модификаций феромона американского таракана – перипланона А (380) и В (381)^[414]



Общий выход (-)-перипланона-В в 28-стадийном синтезе составил 0,5%.

Идентифицированы и синтезированы энантиомеры (+) и (-)-диспарура – феромона цыганского мотылька^[416]. (+)-Диспарур представляет собой (7R, 8S)-7,8-эпокси-2-метилоктадекан и функционирует в качестве аттрактанта; (-)-энантиомер обладает другим характером биологического действия.

Выполнен ряд работ по синтезу ювенильного гормона (JH) и его синтонов^[417-419]

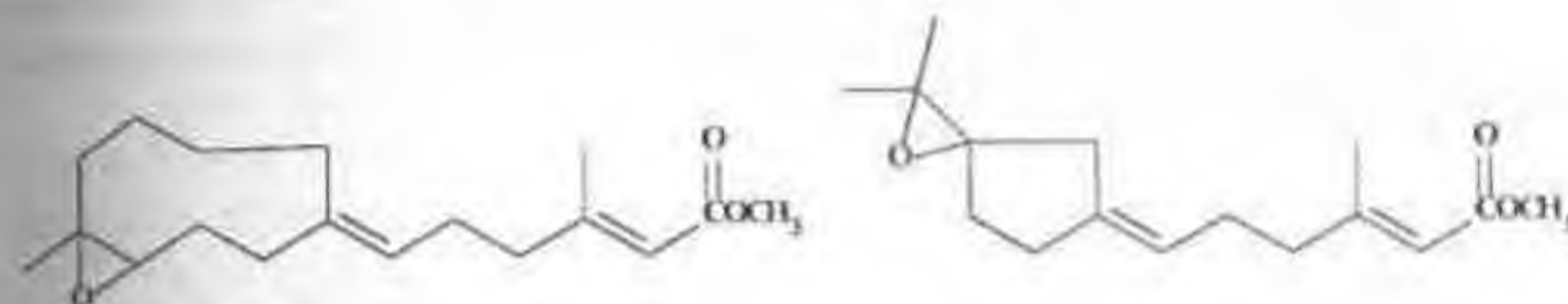


Авторы^[417] ферментативным путём получили JH I установили абсолютную конфигурацию C-4.

Описан новый асимметрический синтез^[420] природного ювенильного гормона – метилового эфира 10,11-эпсифарнезовой кислоты из фарнезовой кислоты, а также синтез рацемического метилового эфира 10,11-эпсифарнезовой кислоты^[421].

В работе^[420] описаны некоторые аналоги ювенильного гормона, предназначенные специально для идентификации и характеристики природных объектов. Сделан краткий обзор по синтезу меченых аналогов ювенильного гормона и описан удобный синтез 10,11-эпсифарнезилдиазоацетата.

Предприняты также попытки создания аналогов JH-I и JH-III содержащих циклические фрагменты^[421-423], например,

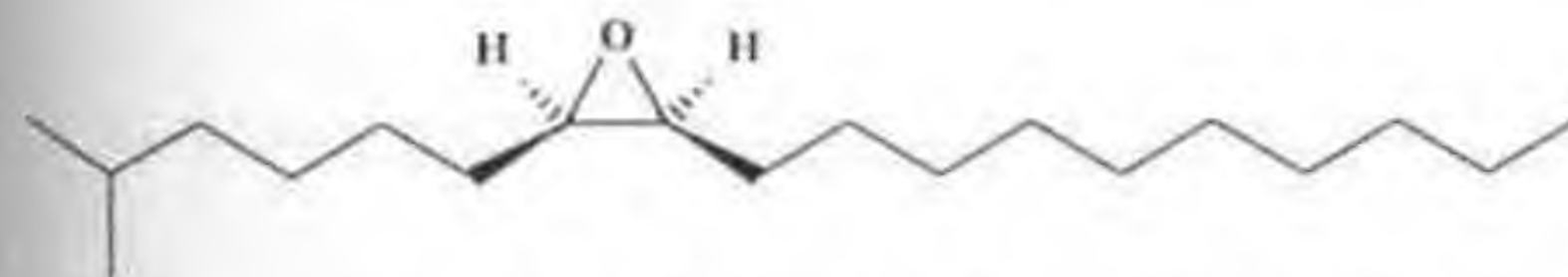


Однако они проявили лишь умеренную активность в отношении *Dysdercus cingulatus* и оказались реактивными на *Tenebrio molitor*.

Усовершенствованный способ синтеза миметика ювенильного гормона Бауэра – производного 6,7-эпоксид-2-нонена описан в работе^[424].

Синтезированы новые компоненты полового феромона американской белой моли *Hyphantria cunea* – энантиомеры (3Z, 6Z)-цис-(9S,10R)-9,10-эпоксид-1,3,6-геникозатриен и (3Z, 6Z)-цис-(9S,10R)-9,10-эпоксид-1,3,6-икозатриен, а также их (9R,10S)-изомеры^[424,425]. При испытаниях на мужских особях аттрактивное действие проявили только первые два изомера.

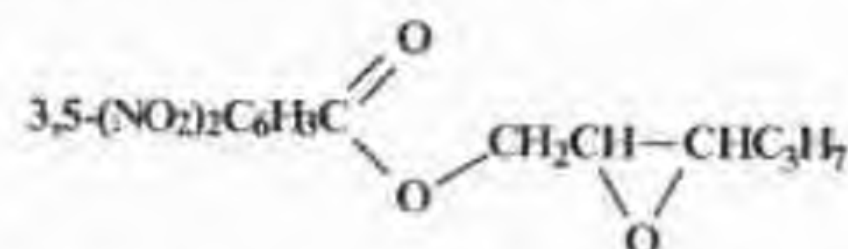
Синтез всех четырёх оптических изомеров диспарлура – 2-метил-7,8-эпсидоктадекана



полового феромона непарного шелкопряда *Porthetria dispar* осуществлён из (R)-(+)-ацетонида глицеринового альдегида^[426-428].

Описан ферментативный синтез (2S,3R) и (2R,3S) – 2,3-эпсидтридециловых и (2S,3R) и (2R,3S)-2,3-эпсид-8-метилнониловых спиртов, используемых в качестве хиральных синтонов в синтезе диспарлура^[429].

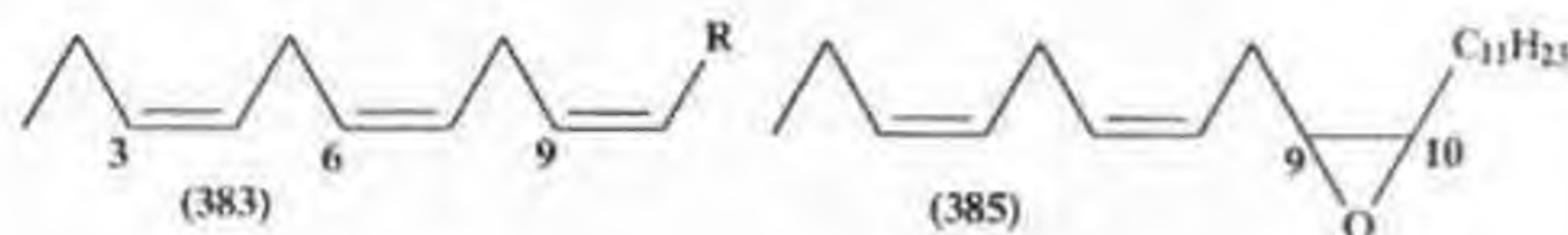
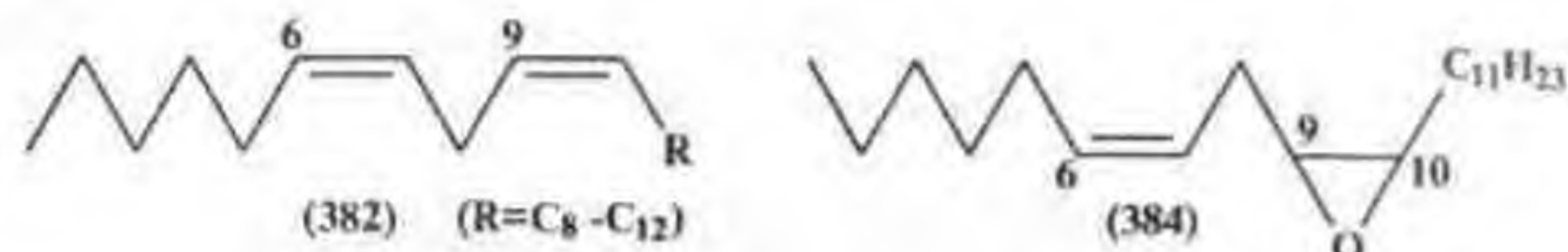
Новые оптически активные эпоксиэфиры



с конфигурацией (2R,3S) и (2S,3R) предложены в качестве полупродуктов для синтеза компонента феромона муравья *Solenopsis invicta*⁵¹⁰.

Описан синтез энантиомеров феромона, выделенного ранее из домашней мыши *M. musculus* – (2S), (3R)-эпокси-1-пентанола⁵¹¹.

Полиены типа (382), (383) и их частично эпоксицированные оптически активные производные (384), (385) присутствуют в феромональных смесях некоторых образцов *Arctiidae*⁵¹²



На основе D-ксилозы синтезированы производные (3Z,6Z,9S,10R)-эпоксихенэйкозациена (феромона бабочки)

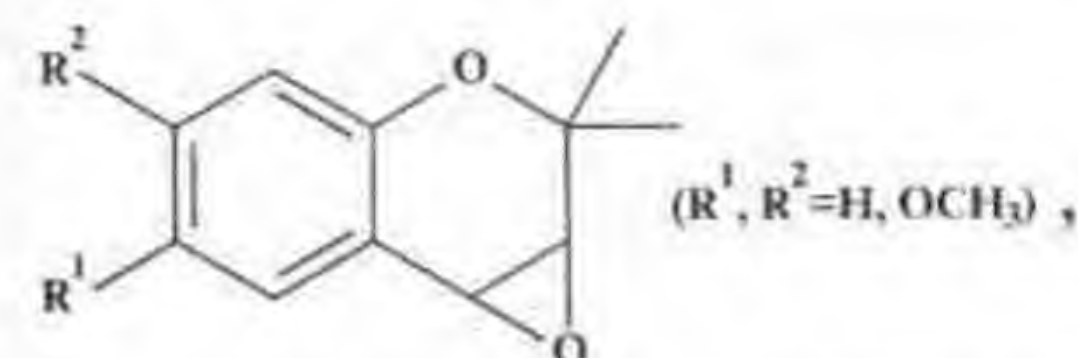


и его 3Z,6E-стереоизомера.

Успехи в развитии синтеза хиральных эпоксидных фрагментов феромонов и характер их биологической активности показаны в работах⁵¹³⁻⁵¹⁷.

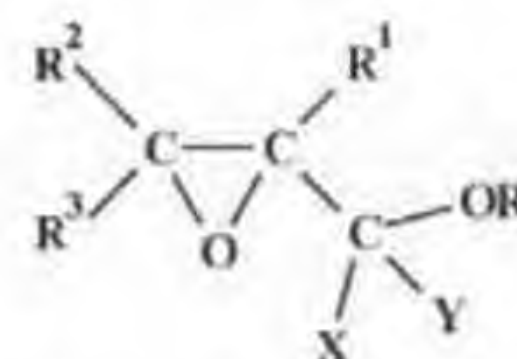
Предложен новый подход к синтезу эудемона и бомбиколы – феромонов *Yabesia Batrana* и *Bombyx mori*⁵¹⁸.

Эпоксидные производные, включающие 2H-1-бензопиранильную структуру



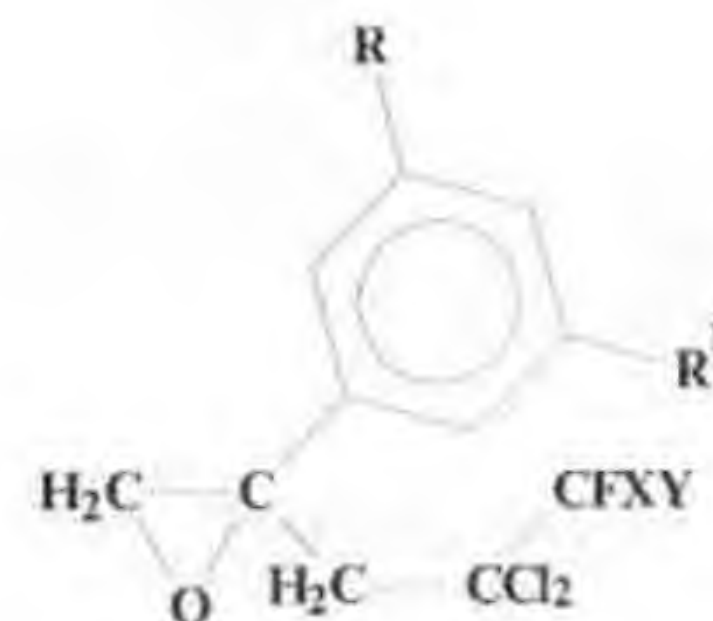
проявили себя как антагонисты ювенильного гормона насекомых, а также обладают гепато- и нефротоксичностью⁵¹⁷. Эти соединения характеризуются высокой химической активностью и рассматриваются как модели биоактивных эпоксидов для общих ксенобиохимических исследований.

Среди производных оксиранов найдены вещества пестицидного действия. В качестве активных регуляторов роста растений, фунгицидов и гербицидов предложены оксираны общей формулы



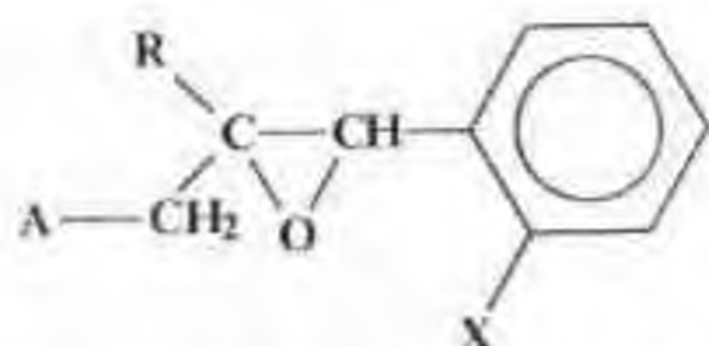
(где X=алкил, циклоалкил, фенил, феналкил, оксиалкил; Y=H, алкил, арил, пиридил; R⁴=R⁵=H; X, Y=алкилиден или алкилароматические фрагменты)⁵¹⁸.

Активны в борьбе с двудольными сорняками 2-арил-2-галогеналкилоксираны



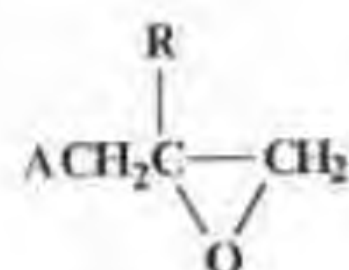
X, Y=F, Cl; R, R¹=Hal, алкил)⁵¹⁹.

В качестве средств защиты растений использованы азолидметилоксираны



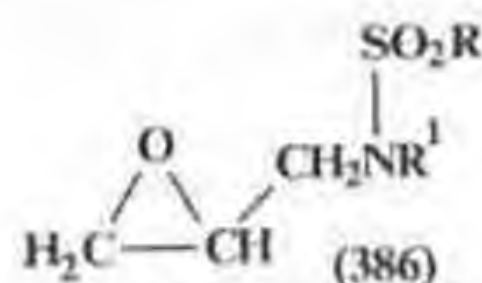
(A=1,2,4-триазол-1-ил или имидазол-1-ил; R=C₁-C₄ - алкил, нафтил, бифенил, фенил, содержащие различные заместители; X=F, Cl, Br), их соли и комплексы с солями металлов^[21].

Соединения общей формулы



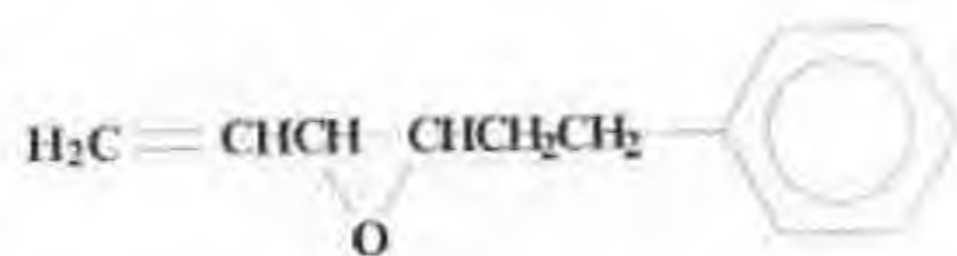
(R=замещённый или незамещённый алкил, арил, циклоалкил; A=1,2,4-триазолил-1) могут быть использованы как промежуточные вещества в синтезе производных триазола, представляющих интерес в качестве регуляторов роста растений^[21].

Запатентованы соединения типа алкилированных N(2,3-эпоксипропил)сульфамидов (386), обладающие гербицидным действием^[22]



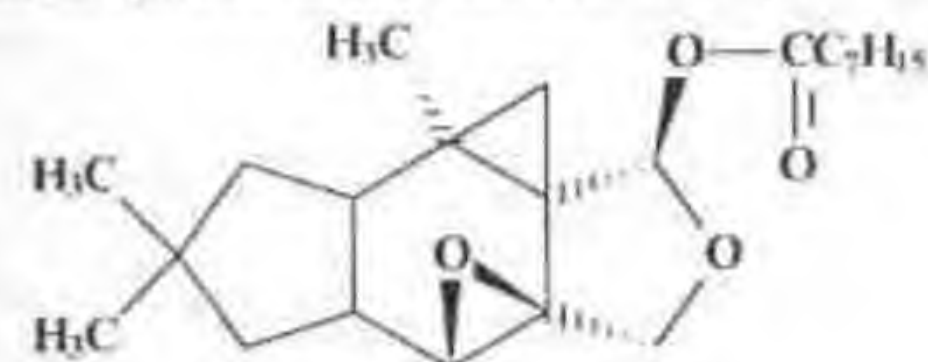
(R=H, алкил, алкоксил, галоид; R¹-алкильный или арильный радикал).

Пестицидной активностью обладают некоторые винилоксираны, в частности, транс-3,4-эпокси-6-фенил-1-гексен^[23]



Рострегулирующую активность проявляют эпоксиенсодержащие производные хузиола^[24] и brassinosterоиды^[25].

Выделенный из грибов *L. velutinus* эпоксилированный сесквитерпен

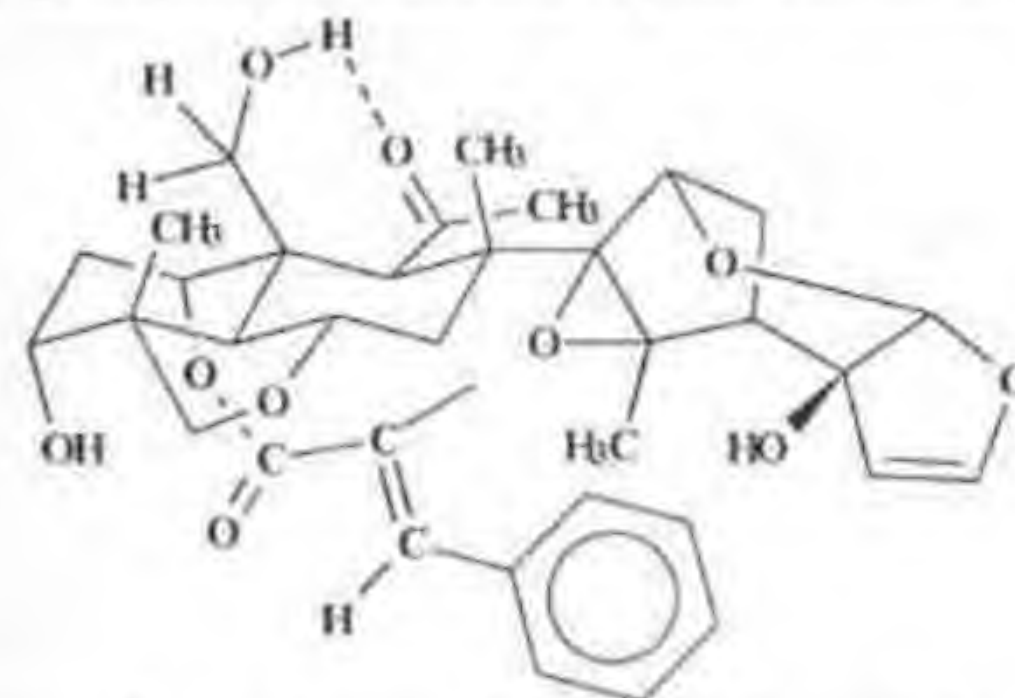


был исследован на антибактериальную и фунгицидную активность^[26]. Показано, что он вместе с его токсическими метаболитами составляет для гриба систему химической защиты.

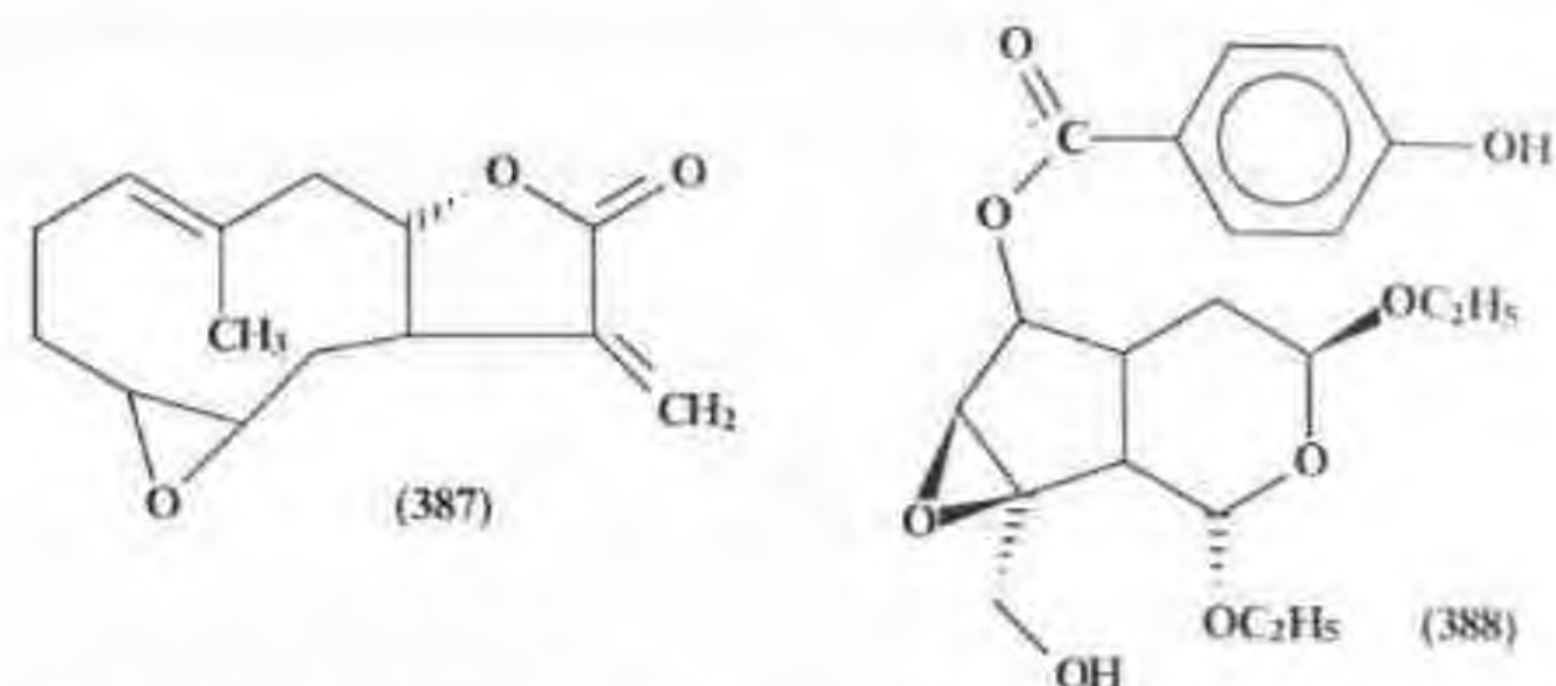
Описан полный стереоселективный синтез (6Z,15Z)-(11S,12S,13S)-11-гидрокси-12,13-эпоксиоктадекадиеновой кислоты, являющейся сильным ингибитором прорастания спор грибка ширкуляриоза^[27]. Наряду с другими окисленными жирными кислотами её продуцируют некоторые сорта риса для защиты от этого грибка.

В ряду цитотоксических и противогрибковых агентов – скитофицинов, выделенных из синие-зелёных морских водорослей, имеется эпоксидсодержащий представитель^[28].

Известен ряд эпоксидсодержащих репеллентов и антифидантов. Сильной репеллентной активностью для насекомых обладает лимонид растительного происхождения азадирахтин – полициклическое соединение C₁₅H₂₄O₁₀, обнаруженное в соке деревьев^[29]. Выделен также инсектицидный тетраэтерпеноид – 1-пиннамоилмелианолон^[30], родственный азадирахтину

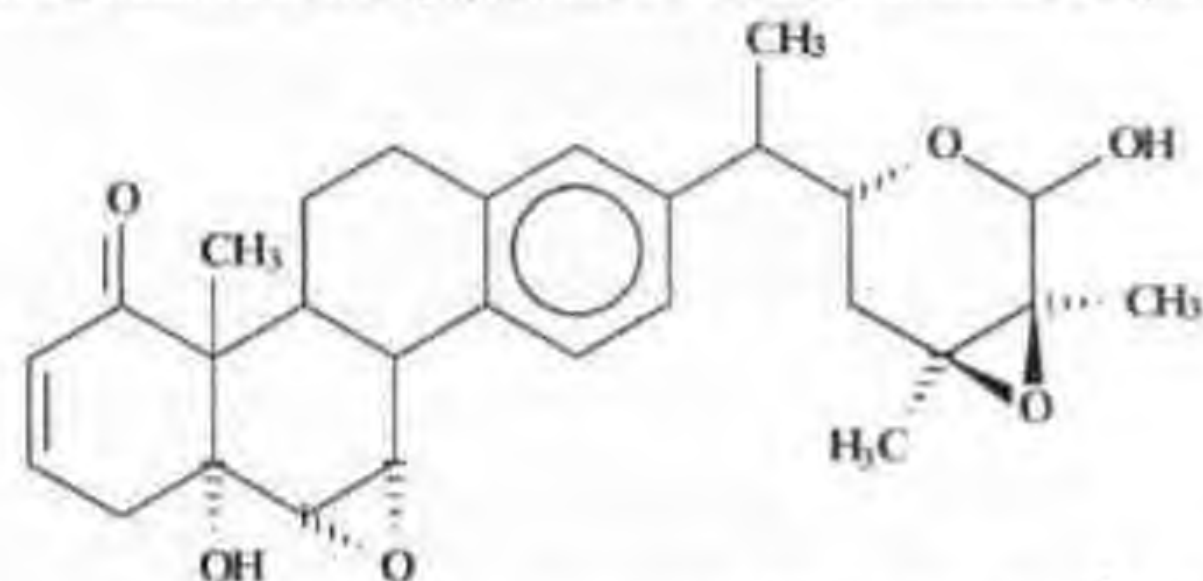


Из экстракта *Eupatorium quadrangulare*^[31] извлечён ряд соединений – репеллентов растительных муравьёв, в том числе квандранголид (387).



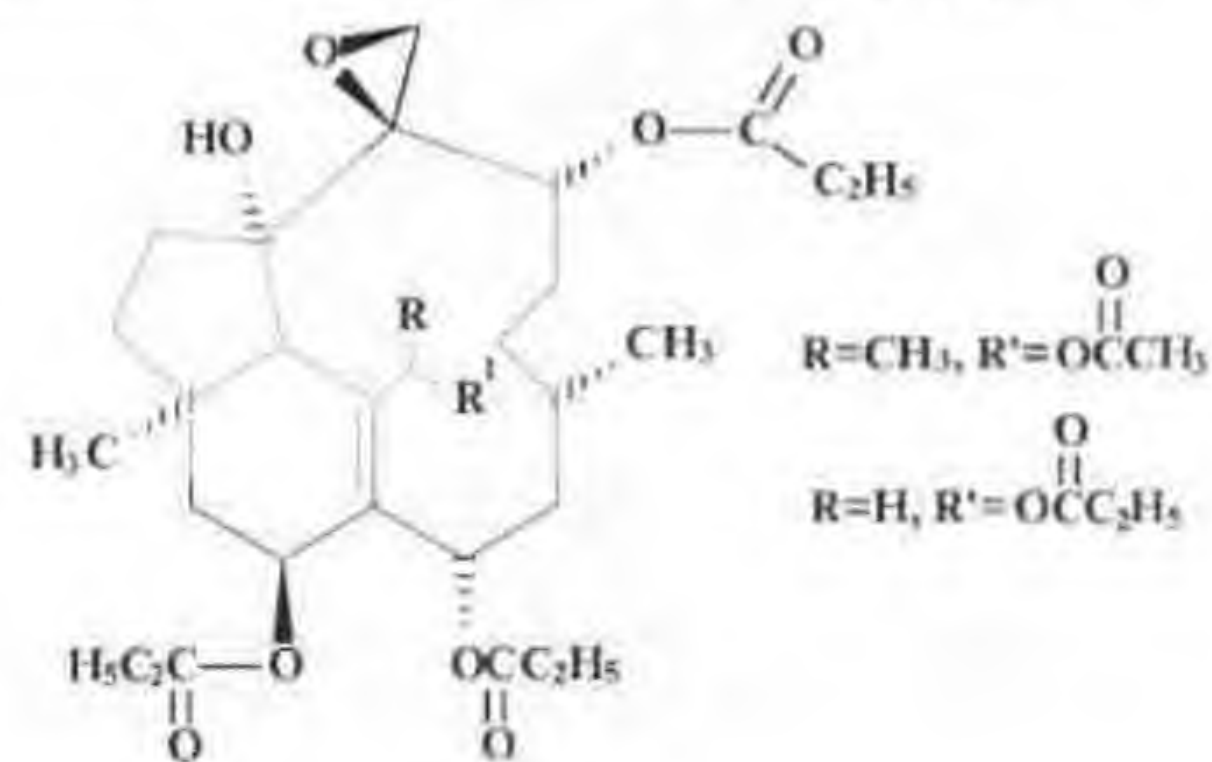
Осуществлен полный синтез ранее выделенного антифиданта против вредителя почек хвойных деревьев (-)-спесионина ($1\alpha,3\beta$) (388)³³².

Изучен биосинтез антифидантного для насекомых стероида



на основе мевалоновой кислоты в растении *Nicandra physaloides*³³³.

Из состава защитных секретов солдат-термитов *Hospitalitermes umbrinus* выделены новые дитерпеноиды общей формулы³³⁴



Реакция эпексидирования используется для создания структурных аналогов природных соединений: холестерина³³⁵, каротиноидов^{336,337}, витаминов³³⁸, — а также для синтеза модельных объектов, позволяющих устанавливать строение препаратов³³⁹ или характер функционирования биологических систем³⁴⁰.

В приложении представлены структуры 1972 эпексидсодержащих природных соединений (табл. 12.1.), фармакологических препаратов и пестицидов (табл. 12.2.) различных классов. Приведены названия соединений, природный источник, ссылка на литературный источник. В отдельных случаях указана биоактивность.

ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВАМ 1-10

- O. Meth-Cohn, C. Moore, H. C. Taljaard. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. Pt. I*, 2663 (1988).
- R. F. W. Jackson, S. P. Standen, W. Clegg. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5393 (1991).
- K. A. Jorgensen. *Chem. Rev.*, **89**, 431 (1989).
- M. G. Finn, K. B. Sharpless. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 113 (1991).
- V. G. Dryuk. *Tetrahedron*, **32**, 2855 (1976).
- В. Г. Дрюк. *Успехи химии*, **54**, 1674 (1985).
- Э. А. Бломберг, Т. В. Филиппова, В. Г. Дрюк. В кн. "Итоги науки и техники", сер. Кинетика и катализ. М.: ВИНТИ, 1988, **18**. - С. 3-107.
- В. Г. Дрюк. *Вестн. Днепропетр. Университета*, вып. 1, 134 (1995).
- P. Kočovský, I. Stary. *J. Org. Chem.*, **55**, 3236 (1990).
- K. S. Kirshenbaum, K. B. Sharpless. *J. Org. Chem.*, **50**, 1979 (1985).
- J. Rebek, R. McCready, R. Wolak. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 705 (1980).
- F. A. Davis, J. C. Towson, D. B. Vashi, R. ThimmaReddy, J. P. McCauley, M. E. Harakal, D. J. Gosciniak. *J. Org. Chem.*, **55**, 1254 (1990).
- R. W. Murray, M. Singh, B. L. Williams, H. M. Moncrieff. *J. Org. Chem.*, **61**, 1830 (1996).
- R. W. Murray. *Chem. Rev.*, **89**, 1187 (1989).
- D. C. Duncan, R. C. Chambers, E. Hecht, C. L. Hill. *J. Amer. Chem. Soc.*, **117**, 681 (1995).
- W. Adam, L. Blancafort. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 4778 (1996).
- Е. Н. Прилежайева. Реакция Прилежаева. Электрофильное окисление. М.: Наука, 1974. - 322 с.
- S. Yamabe, C. Kondon, T. Minato. *J. Org. Chem.*, **61**, 616 (1996).
- Л. И. Касьян, С. И. Оковитый, М. Ф. Сеферова. *Ж. Орг. Химии*, **33**, 260 (1997).
- D. A. Singleton, S. R. Merrigan, Jian Liu, K. N. Houk. *J. Amer. Chem. Soc.*, **119**, 3385 (1997).
- G.-X. He, N.-Y. Mei, T. C. Bruce. *J. Amer. Chem. Soc.*, **113**, 5644 (1991).
- B. Meunier. *Chem. Rev.*, **92**, 1411 (1992).
- T. Kim, G. A. Mirafzal, J. Liu, N. L. Bauld. *J. Amer. Chem. Soc.*, **115**, 7653 (1993).
- Xuan Zhang, Ken Sasaki, L. H. Graig. *J. Amer. Chem. Soc.*, **118**, 4809 (1996).
- В. Г. Дрюк, М. А. Войсеховская, В. Г. Карцев. Эпоксидирование олефинов триплетным кислородом - интермедиаты и стереохимический аспект (препринт). Черноголовка, Инст. хим. физики, 1993. - 55 с.
- P. E. Correa, C. Hardy, D. P. Riley. *J. Org. Chem.*, **53**, 1695 (1988).
- Р. В. Кучер, И. А. Опейда. Окисление органических веществ в органической фазе. Киев. Наукова думка, 1989. - 208 с.
- Д. Ф. Соколов, П. И. Валов, С. В. Соколов. *Успехи химии*, **53**, 1222 (1984).
- В. Г. Дрюк, М. С. Малиновский, С. П. Шамровская, В. И. Авраменко. *Докл. АН СССР*, **226**, 623 (1976).
- J. Carduff, D. G. Leppard. *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1329 (1977).
- R. Helder, J. G. Hummelen, R. W. P. M. Laane, J. S. Wiering, H. Wynberg. *Tetrahedron Lett.*, 1831 (1976).
- J. Carduff, M. Hafiz, R. Hendrie, F. Monaghan. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 6033 (1984).
- B. D. Kulkarni, A. S. Rao. *Indian J. Chem.*, **13**, 1097 (1975).
- D. R. Gupta Kamaluddin, Naithani Shobha. *Pol. J. Chem.*, **64**, 747 (1990).
- Ying Hu, Akira Harada, Shigetoshi Takahashi. *Synthetic Communications*, **18**(14), 1607 (1988).
- J. Rebek, R. McCready. *J. Amer. Chem. Soc.*, **102**, 5662 (1980).
- В. Г. Дрюк, Е. М. Рыбинцева, А. Ф. Курочкин, Н. Г. Кривошея, М. С. Малиновский. *Укр. хим. журн.*, **53**, 642 (1987).
- M. N. Hung, B. E. Smart, A. E. Feiring, S. Rozen. *J. Org. Chem.*, **56**, 3187 (1991).
- R. D. Bach, G. J. Wolber, B. A. Coddens. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 6098 (1984).
- E. Guilmet, B. Meunier. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4449 (1980).
- H. Yoon, T. R. Wagler, K. J. O'Connor, C. J. Burrows. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 4568 (1990).
- H. E. Fonouni, S. Krishnan, D. G. Kuhn, G. A. Hamilton. *J. Amer. Chem. Soc.*, **105**, 7672 (1983).
- В. Г. Дрюк. *Укр. Хим. ж.*, **43**, 1300 (1978).
- В. Г. Дрюк, Г. Г. Резникова, А. Ф. Курочкин, М. С. Малиновский. *Кинетика и катализ*, **16**, 396 (1975).
- A. U. Khan, M. Kasha. *Nature*, **204**, 241 (1964).
- T. G. Traylor, Feng Xu. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 6202 (1987).
- B. Plesnicar, J. Cerkovnik, J. Koller, F. Kovac. *J. Amer. Chem. Soc.*, **113**, 4946 (1991).
- J. Rebek, R. McCready, S. Wolf, A. Mossman. *J. Org. Chem.*, **44**, 1485 (1979).
- C. Venturello, R. D'Aloisio. *J. Org. Chem.*, **53**, 1553 (1988).
- Y. Ogata, K. Tomizawa, T. Ikeda. *J. Org. Chem.*, **44**, 2362 (1979).
- В. Г. Дрюк. Закономерности химических превращений надкислот в условиях аширования перекиси водорода и эпоксидирования олефинов. Дисс. ... докт. хим. наук. Днепропетровск. 1984. - 423 с.
- M. T. Reets, E. H. Lauterbach. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4477 (1991).
- Л. Л. Васильева, В. И. Мельникова, К. К. Пивницкий. *Журн. орг. хим.*, **20**, 548 (1984).
- H. Plum, H. Wynberg. *J. Org. Chem.*, **45**, 2498 (1980).
- S. W. Ham, P. Dowd. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 1660 (1990).
- M. Maumny. *Bull. Soc. Chim. France*, 2895 (1974).
- A. Nishinaga, T. Itahara, T. Matsuura. *Tetrahedron Lett.*, 4481 (1974).
- A. O. Chong, K. B. Sharpless. *J. Org. Chem.*, **42**, 1587 (1977).

59. R.C. Michaelson, R.E. Palermo, K.B. Sharpless. *J. Amer. Chem. Soc.*, **99**, 1990 (1977).
60. H. Mimoun, R.I. Serey, L. Sajues. *Tetrahedron*, **26**, 37 (1970).
61. H. Mimoun, M. Mignard, P. Brechot, L. Saussine. *J. Amer. Chem. Soc.*, **108**, 3711 (1986).
62. P.F. Wolf, J.E. McKeon, D.W. Canell. *J. Org. Chem.*, **40**, 1875 (1975).
63. J. Rebek, R. McCready. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 4337 (1979).
64. K. Tokai, K. Oshima, H. Nozaki. *Bull. Chem. Soc. Japan*, **56**, 3791 (1983).
65. S. S. Woodard, M. G. Finn, K. B. Sharpless. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 106 (1991).
66. T. Itoh, K. Jitsukawa, K. Kaneda, S. Teranishi. *J. Amer. Chem. Soc.*, **101**, 159 (1979).
67. S. Tanaka, H. Yamamoto, H. Nozaki, K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, J. D. Cutting. *J. Amer. Chem. Soc.*, **96**, 5254 (1974).
68. A. Pfenniger. *Synthesis*, **N 2**, 89 (1986).
69. K. B. Sharpless, J. M. Townsend, D. R. Williams. *J. Amer. Chem. Soc.*, **94**, 295 (1972).
70. P. A. Bartlett, K. K. Jernstedt. *J. Amer. Chem. Soc.*, **99**, 4829 (1977).
71. T. Fukuyama, B. Vranesic, D. P. Negri, Y. Kishi. *Tetrahedron Lett.*, 2741 (1978).
72. K. B. Sharpless, T. R. Verhoeven. *Aldrichim. Acta*, **12**, 63 (1979).
73. M. Hashimoto, M. Yanagiya, H. Shirahama. *J. Org. Chem.*, **56**, 2297 (1991).
74. T. Itoh, K. Kaneda, S. Teranishi. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 421 (1976).
75. J. R. Hwu, N. Wang. *Chem. Rev.*, **89**, 1599 (1989).
76. M. J. Schweitzer, K. B. Sharpless. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2543 (1985).
77. L. D.-L. Lu, R. A. Johnson, M. G. Finn, K. B. Sharpless. *J. Org. Chem.*, **49**, 728 (1984).
78. B. E. Rossiter, K. B. Sharpless. *J. Org. Chem.*, **49**, 3707 (1984).
79. S. Tanaka, Y. Iwabachi, K. Ogashawara. *J. Amer. Chem. Soc.*, **113**, 2786 (1991).
80. M. Matsuo, S. Matsumoto, Y. Iitaka, E. Niki. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 7179 (1989).
81. K. Kaneda, K. Jitsukawa, T. Itoh, S. Teranishi. *J. Org. Chem.*, **45**, 3004 (1980).
82. T. Itoh, K. Kaneda, S. Teranishi. *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **48**, 1337 (1975).
83. Zhi-Min Wang, Wei-Shan Zhou. *Tetrahedron*, **43**, 2935 (1987).
84. R. M. Hanson, K. B. Sharpless. *J. Org. Chem.*, **51**, 1922 (1986).
85. T. Yokoyama, M. Nishizawa, T. Kimura, T. M. Suzuki. *Bull. Chem. Soc. Japan*, **58**, 3271 (1985).
86. T. V. Lubben, P. T. Wolczanski. *J. Amer. Chem. Soc.*, **107**, 701 (1985).
87. T. V. Lubben, P. T. Wolczanski. *J. Amer. Chem. Soc.*, **109**, 424 (1987).
88. J. P. Colman, J. I. Brauman, B. Meunier, T. Hayashi, T. Kodadek, S. A. Rayback. *J. Amer. Chem. Soc.*, **107**, 2000 (1985).
89. T. T. Groves, M. K. Stern. *J. Amer. Chem. Soc.*, **110**, 8628 (1988).
90. J. P. Collman, P. D. Hampton, J. I. Brauman. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 2986 (1990).
91. T. G. Traylor, A. R. Mikszta. *J. Amer. Chem. Soc.*, **111**, 7443 (1989).
92. Gong-Xin Xe, T. C. Bruice. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 2747 (1991).
93. H. Mimoun. *Isr. J. Chem.*, **23**, 451 (1983).
94. E. Farmer, G. Bloomfield, A. Sundralingan, D. Sutton. *Trans. Faraday Soc.*, **38**, 348 (1942).
95. A. Bloodworth, A. Davies, J. Guffin, R. Muggleton, B. Roberts. *J. Amer. Chem. Soc.*, **96**, 7599 (1974).

96. H. Hart, P. B. Lavrik. *J. Org. Chem.*, **39**, 1793 (1974).
97. N. A. Porter, M. A. Cudd, P. W. Miller, A. T. McPhail. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 414 (1980).
98. B. B. Snider, T. Kwon. *J. Org. Chem.*, **55**, 1955 (1990).
99. M. A. Brook, J. R. Lindsay Smith, R. Higgins, D. Lester. *J. Chem. Soc., Perk. Trans. II*, 1049 (1985).
100. M. Balci. *Chem. Rev.*, **81**, 91 (1981).
101. Т. В. Филиппова, Э. А. Блюмберг. *Успехи химии*, **60**, 1017 (1982).
102. В. В. Вороненков, Ю. Е. Шапиро, В. Д. Сухов, Е. А. Лазурин. *Докл. АН СССР*, **215**, 101 (1974).
103. П. И. Валов, Э. А. Блюмберг, С. Л. Князевский, Л. И. Касьян. *Докл. АН СССР*, **186**, 120 (1969).
104. Т. В. Филиппова, Э. А. Блюмберг, Л. И. Касьян, Я. Л. Летучий, Л. А. Сильченко. *Докл. АН СССР*, **210**, 644 (1973).
105. О. В. Карцов, П. И. Валов, Л. Ф. Соколов, Э. А. Блюмберг, С. В. Соколов. *Изв. АН СССР, сер. хим.*, **10**, 2230 (1975).
106. J. D. Koola, J. K. Kochi. *J. Org. Chem.*, **52**, 4545 (1987).
107. A. J. Castellino, T. C. Bruce. *J. Amer. Chem. Soc.*, **110**, 158 (1988).
108. M. Matsuo, S. Matsumoto, Y. Iitaka, E. Niki. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 7179 (1989).
109. D. C. Liebler, P. F. Baker, K. L. Kaysen. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 6995 (1990).
110. R. A. Sheldon, J. K. Kochi. In *Metal Catalyzed Oxidations of Organic compounds*. New York: Academic Press., 1981, Ch. 3 - P. 38.
111. J. R. Kanofsky. *J. Amer. Chem. Soc.*, **110**, 3698 (1988).
112. J. L. Roberts, T. S. Calderwood, D. T. Sawyer. *J. Amer. Chem. Soc.*, **105**, 7691 (1983).
113. H. Yamamoto, T. Mashino, T. Nagano, M. Hirobe. *J. Amer. Chem. Soc.*, **108**, 539 (1986).
114. E. J. Corey, M. M. Mehrotra, A. U. Khan. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **145**, 842 (1987).
115. J. Rebek. *Heterocycles*, **15**, 517 (1981).
116. J. Rebek, R. McCready. *Tetrahedron Lett.*, **20**, 1001 (1979).
117. Ch. I. Stark. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 2089 (1981).
118. R. P. Heggs, B. Ganem. *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2484 (1979).
119. Франц заявка 7811517 (1978).
120. J. Rebek, R. McCready, R. Wolak. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **16**, 705 (1980).
121. H. R. Gersmann, H. J. V. Nieuwenhuis, A. F. Bickel. *Proc. Chem. Soc.*, 279 (1962).
122. T. Harayama, H. Fukushi, Y. Tesuka. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **13**, 854 (1985).
123. T. Harayama, M. Takatani, Y. Tesuka, H. Fukushi, F. Yonada. *Heterocycles*, **24**, 245 (1986).
124. T. C. Bruice, J. B. Noar, S. S. Ball, U. V. Venkataram. *J. Amer. Chem. Soc.*, **105**, 2452 (1983).
125. A. L. Baumstark, D. R. Chrisope, M. E. Landis. *J. Org. Chem.*, **46**, 1964 (1981).
126. R. S. Drago, R. Riley. *J. Amer. Chem. Soc.*, **112**, 215 (1990).

127. С.Ю.Заседателев, Т.В.Филиппова, Э.А.Бломберг. Докл. АН СССР, **250**, 132 (1980).
128. В.Л.Антоновский. Органические перекисные инициаторы. М.: Химия, 1972. 445 с.
129. В.М.Потапов. Стереохимия. М.: Химия, 1976. - 695 с.
130. J.R.Rittenhouse, W.Lobuner, D.Swern, J.G.Miller. J. Amer. Chem. Soc., **80**, 4850 (1958).
131. В.Г.Дрюк, А.Б.Вишникин, Л.Г.Горб, И.А.Абронин, И.Е.Болдескул, И.М.Морозова. Депон. в НИТЭХИМ (Черкассы), 1983, № 395, ХП-Д83. - 19 с.
132. R.D.Bach, C.L.Wills, T.J.Lang. Tetrahedron, **35**, 1239 (1979).
133. А.П.Потемкина, Ю.А.Круляк. Укр. хим. ж. **37**, 303 (1971).
134. T.Yonezawa, H.Kato. Bull. Chem. Soc. Japan, **40**, 307 (1966).
135. B.Presnigar, M.Tasevski, A.Azman. J. Amer. Chem. Soc., **100**, 743 (1978).
136. H.Oldani, T.-K.Ha, A.Bander. J. Amer. Chem. Soc., **105**, 360 (1983).
137. J.A.Cugley, W.Bossert, A.Bander, H.H.Gunthard. Chem. Phys., **16**, 229 (1976).
138. R.D.Bach, A.L.Owensby, C.Gonzales, H.B.Schlegel. J. Amer. Chem. Soc., **113**, 2338 (1991).
139. R.D.Bach, C.Sapeta, G.E.Winter, P.E.Blanchette. J. Org. Chem., **62**, 5191 (1997).
140. С.И.Оковитый. Теоретическое исследование структуры и реакционной способности олефинов и эпоксинов алициклического ряда. Дисс. канд. хим. наук. Днепропетровск. 1996. - 120 с.
141. R.Kavcic, B.Plesnicar. J. Org. Chem., **35**, 2033 (1970).
142. B.Plesnicar, V.Menart, M.Hodoscek et al. J. Chem. Soc., Perk. Trans. II, 1397 (1986).
143. T.Iijima, Kakiuchi Minami-Ku. Tetrahedron, **35**, 299 (1979).
144. А.С. СССР 329175 (1971); Бюлл. изобр. 1972, № 7, с. 99.
145. А.С. СССР 825518 (1981); Бюлл. изобр. 1981, № 16, с. 98.
146. В.Г.Дрюк, Е.М.Рыбинцева, Н.Г.Кривошеева, Л.Ю.Гнеденков, М.С.Малиновский. Укр. хим. журн., **53**, 764 (1987).
147. Л.И.Касьян, М.Ф.Галафеева, В.В.Коваленко, В.Г.Дрюк. Укр. хим. журн., **53**, 960 (1987).
148. Л.Физер, М.Физер. Реагенты для органического синтеза. М.: Мир, 1970. 3 - 422 с.
149. М.С.Малиновский, В.Г.Дрюк, А.Ф.Курочкин. Ж. Орг. химии, **7**, 673 (1971).
150. A. McKittrick, B. Ganem. Tetrahedron Lett., **26**, 4895 (1985).
151. W.D.Emmons, A.S.Pagano. J. Amer. Chem. Soc., **77**, 89 (1955).
152. A.Hashem, E.Manteuffel, P.Weyerstahl. Chem. Ber., **118**, 1267 (1985).
153. W.K.Anderson, T.Veysoglu. J. Org. Chem., **38**, 2267 (1973).
154. А.Е.Батор, Т.В.Савенко, Т.А.Батрак, Р.В.Кучер. Ж. орг. химии, **17**, 2085 (1981).
155. Пат. США 4177196 (1979).
156. Пат. Великобритании 1589066 (1981).
157. C.R.Harrison, P.Hedge. J. Chem. Soc., Perk. Trans. I, 605 (1976).

158. P.R.Speakman. Chem. and Ind., 579 (1978).
159. А.С. СССР 620484 (1978); Бюлл. изобр. 1978, № 31, с. 59.
160. М.С.Малиновский, В.Г.Дрюк, А.Г.Юдашина, Н.Н.Максименко. Ж. Орг. химии, **2**, 2129 (1966).
161. М.С.Малиновский, В.Г.Дрюк, А.Г.Юдашина. Укр. хим. ж. **377** (1968).
162. М.С.Малиновский, В.Г.Дрюк, А.Ф.Курочкин, Л.С.Тюриня. Ж. орг. химии, **8**, 704 (1972).
163. А.С. СССР 197550 (1967); Бюлл. изобр. 1967, № 13. - С. 13.
164. А.С. СССР 317651 (1971); Бюлл. изобр. 1971, № 31. - С. 8.
165. М.С.Малиновский, В.Г.Дрюк, С.П.Шамровская. Ж. орг. химии, **4**, 1887 (1968).
166. W.H.Rastetter, T.J.Richard, M.D.Lewis. J. Org. Chem., **43**, 3163 (1978).
167. А.С. СССР 658130 (1979); Бюлл. изобр. 1979, № 15, с. 84.
168. В.Г.Дрюк, С.А.Васильченко, М.С.Малиновский. Кинетика и катализ, **16**, 50 (1975).
169. G.W.Holbert and B.Ganem. J. Chem. Soc., Chem Commun., **6**, 248 (1978).
170. В.Г.Дрюк, Г.Г.Резникова, А.Ф.Курочкин, М.С.Малиновский. Ж. орг. химии, **10**, 1649 (1974).
171. В.Г.Дрюк, Г.Г.Резникова, А.Ф.Курочкин, М.С.Малиновский. Кинетика и катализ, **16**, 396 (1975).
172. J.Y.Nedelec, J.Sorba, D.Lefort. Synthesis, **12**, 821 (1976).
173. S.Oae, T.Takata. Tetrahedron Lett., **21**, 3689 (1980).
174. T.Nagano, K.Arokane, M.Hirole. Chem. And Pharm. Bull., **28**, 3719 (1980).
175. M.Miura, M.Nojima, S.Kusabayas. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1352 (1982).
176. J.Rebek, S.Wolf, A.B.Mossman. J. Chem. Soc. Perk., Chem Commun., **7**, 711 (1974).
177. R.M.Coates, J.W.Williams. J. Org. Chem., **39**, 3054 (1974).
178. R.D.Bach, M.W.Klein, R.A.Ryntz, J.W.Holubka. J. Org. Chem., **44**, 2569 (1979).
179. V.Tsunokawa, S.Iwasaki, S.Okuda. Tetrahedron Lett., **23**, 2113 (1982).
180. R.G.Carlson, N.S.Behn, C.Cowles. J. Org. Chem., **36**, 3832 (1971).
181. А.С. СССР 394368 (1973); Бюлл. изобр. 1973, № 34, С. 81.
182. Франц. заявка 2419938 (1978); РЖХим., 1981, 1Н108.
183. L.A.Arias, S.Aikins, C.J.Nagel. J. Org. Chem., **48**, 888 (1983).
184. Л.И.Касьян, М.Ф.Сеферова, Л.Г.Горб, М.П.Козина, В.Г.Дрюк. Журн. орг. хим., **25**, 1131 (1989).
185. J.-P.Dulcere, J.Rodriguez. Tetrahedron Lett., **23**, 1887 (1982).
186. J.Rodriguez, J.-P.Dulcere. J. Org. Chem., **56**, 469 (1991).
187. P.Khare, G.L.Agrawal. React. Kinet. Catal. Lett., **23**, 207 (1983).
188. Y.Itoi, M.Inoue, S.Eromoto. Bull. Chem. Soc. Japan, **58**, 3193 (1985).
189. J.Prandi, H.B.Kagan, H.Mimoun. Tetrahedron Lett., **27**, 2617 (1986).
190. D.Prat, R.Lett. Tetrahedron Lett., **27**, 707 (1986).
191. Франц. заявка 2407209 (1977).
192. Япон. заявка 55-129276 (1980).
193. Япон. заявка 59-76077 (1982).

194. I. Ahmad, C. M. Ashraf. *J. Prakt. Chem.*, **321**, 345 (1979).
195. M. A. Beg, I. Ahmad. *Ind. J. Chem.*, 1976, **15B**, 656 (1976).
196. Г. В. Бадасян, С. М. Габриелян, Г. Л. Камалов, Ю. А. Тререр. *Армян. хим. журн.*, **33**, 794 (1980).
197. M. A. Beg, I. Ahmad. *J. Org. Chem.*, **42**, 1590 (1977).
198. D. Prat, B. Detpech, R. Lett. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 711 (1986).
199. C. Venturello, E. Alneri, M. Ricci. *J. Org. Chem.*, **48**, 3831 (1983).
200. J. Itakura, H. Tanaka, H. Ito. *Bull. Chem. Soc. Japan*, **42**, 1604 (1969).
201. Франц. заявка 2407209 (1977).
202. Пат. США 4157346 (1979); РЖХим, 1980, 2Н32П.
203. Япон. заявка 55-129276 (1980); РЖХим, 1981, 1Н98П.
204. Япон. заявка 59-76077 (1982).
205. T. Hori, K. B. Sharpless. *J. Org. Chem.*, **43**, 1689 (1978).
206. P. A. Grieco, Y. Yokoyama, S. Gilman, M. Nichizawa. *J. Org. Chem.*, **42**, 2034 (1977).
207. T. Kametani, H. Nemoto, K. Fukumoto. *Heterocycles*, **6**, 1365 (1977).
208. Y. Ogata, K. Tomizawa, T. Ikeda. *J. Org. Chem.*, **44**, 2362 (1979).
209. A. C. СССР 676592 (1979); Бюлл. изобр. 1979, № 28, с. 93.
210. K. W. Woods, P. Beak. *J. Amer. Chem. Soc.*, **113**, 6281 (1991).
211. D. L. Ball, J. O. Edwards. *J. Amer. Chem. Soc.*, **78**, 1125 (1956).
212. E. Koubek, M. L. Hagget, C. J. Bataglia, K. M. Ibne-Rasa, H. Y. Pyun, J. O. Edwards. *J. Amer. Chem. Soc.*, **85**, 2263 (1963).
213. R. E. Ball, J. O. Edwards, M. L. Hagget, P. Jones. *J. Amer. Chem. Soc.*, **89**, 2331 (1967).
214. E. Koubek, J. E. Welsch. *J. Org. Chem.*, **33**, 445 (1968).
215. В. Г. Дрюк, Г. Г. Резникова, М. С. Малиновский. *Вопросы химии и химической технологии*, **44**, 116 (1976).
216. K. Akiba, O. Simamura. *Chem. a Ind.*, **17**, 705 (1964).
217. McKeown, W. A. Waters. *J. Chem. Soc.*, 1040 (1966).
218. В. Г. Дрюк, С. А. Васильченко, М. С. Малиновский. *Кинетика и катализ*, **15**, 1187 (1974).
219. В. Г. Дрюк, С. А. Васильченко, С. П. Шамровская, М. С. Малиновский. *Вопросы химии и химической технологии*, Харьков, **33**, 34 (1974).
220. В. Г. Дрюк, С. П. Шамровская, Л. И. Касьян, М. Ф. Бомбушкарь, О. В. Кузнецова. Днепропетровск, 1979, 14 с. Деп. ВИНТИ № 2526-89, 1979, 14 с.
221. В. Г. Дрюк, С. П. Шамровская, М. С. Малиновский, Т. В. Новикова. *Вопросы химии и химической технологии*, **36**, 97 (1974).
222. М. С. Малиновский, В. Г. Дрюк, А. Ф. Курочкин, Л. Ф. Белова, А. Г. Юдакин. *Ж. орг. химии*, **8**, 245 (1972).
223. М. С. Малиновский, В. Г. Дрюк, А. Ф. Курочкин. В сб. *Теория и практика жидкофазного окисления*. М.: Наука, 1974. - С. 276.
224. В. Г. Дрюк, М. С. Малиновский, С. П. Шамровская, С. А. Васильченко. *С. А. Маслов. Журн. орг. хим.*, **9**, 1228 (1973).
225. В. Г. Дрюк, С. П. Шамровская. *Укр. хим. журн.*, **44**, 1087 (1978).

226. J. K. Standall, D. M. Coppert, T. Schuster, Feng Lin. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 5998 (1992).
227. H. J. Schneider, N. Becker, K. Philippi. *Chem. Ber.*, **114**, 1562 (1981).
228. J. Rebek, L. Marshall, R. Wolak, J. McManis. *J. Org. Chem.*, **51**, 1649 (1986).
229. K. T. Burgoine, S. G. Davies, M. J. Peagram, G. H. Whitham. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 2629 (1974).
230. Л. И. Касьян, М. Ф. Сеферова, С. И. Оковитый. *Алициклические эпоксидные соединения. Методы синтеза*. Днепропетровск: Изд. ДГУ, 1996. - 191 с.
231. Y. Ogata, J. Tabushi. *J. Amer. Chem. Soc.*, **83**, 3444 (1961).
232. В. Г. Дрюк, С. П. Шамровская, Е. М. Рыбинцева, М. О. Лозанский. *Укр. хим. журн.*, **48**, 882, (1982).
233. В. Г. Дрюк, С. П. Шамровская, Л. П. Глушко. Киев: Деп., ВИНТИ, № 11665-82, 1982. - 8 с.
234. E. J. Corey, H. Niwa, J. R. Falck. *J. Amer. Chem. Soc.*, **101**, 1586 (1979).
235. В. Г. Карцев, В. Г. Дрюк, Л. П. Глушко. Биологическая активность оксиранов (препринт). Черноголовка, ИХФЧ, 1992. - 42 с.
236. P. A. Fitzpatrick, A. M. Klibanov. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 3166 (1991).
237. E. J. Corey, R. Noyori. *Tetrahedron Lett.*, 311 (1970).
238. V. Černý, M. Budesinsky, M. Ryba, F. Turecek. *Collect. Czechoslovak Chem. Commun.*, **53**, 1549 (1988).
239. P. Chamberlain, M. L. Roberts, G. H. Whitham. *J. Chem. Soc. (B)*, 1374 (1970).
240. М. П. Козина, В. С. Мастрюков, Е. М. Мильвицкая. *Успехи химии*, **51**, 1337 (1982).
241. Л. И. Касьян, Л. Г. Горб, Н. В. Степанова, Н. С. Зефирова. *Журн. Орг. хим.*, **22**, 893 (1986).
242. В. Г. Дрюк, Л. И. Касьян, А. И. Корчагина, Г. М. Каменюк. *Вопросы химии и хим. технологии*, **90**, 78 (1989).
243. J. Sprunget-Larsen, R. Gleiter. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2435 (1982).
244. G. Wipf, K. Morokuma. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4445 (1980).
245. I. Inagaki, H. Fujimoto, K. Fukui. *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 4054 (1976).
246. F. Freeman. *Chem. Rev.*, **75**, 439 (1975).
247. Y.-D. Wu, J. A. Tucker, K. N. Houk. *J. Amer. Chem. Soc.*, **113**, 5018 (1991).
248. R. L. Halterman, M. A. McEvoy. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 580 (1992).
249. S. S. Wong, M. N. Paddon-Row. *Aust. J. Chem.*, **44**, 765 (1991).
250. A. G. Anastassiou, R. L. Mahaffey. *Angew. Chem.*, **90**, 646 (1978).
251. T. Ohwada, I. Okamoto, N. Hagi, K. Shudo. *J. Org. Chem.*, **59**, 3975 (1994).
252. М. Ф. Сеферова, Л. И. Касьян, В. Г. Дрюк, В. Г. Карцев. Особенности образования и раскрытия эпоксидного цикла в ряду цикло- и бицикло- алканспирооксиранов (препринт). Черноголовка, ИХФЧ, 1991. - 36 с.
253. E. Vedejs, W. H. Dent, III, J. T. Kendall, P. A. Oliver. *J. Amer. Chem. Soc.*, **118**, 3556 (1996).
254. M. J. Martinelli, B. C. Peterson, V. V. Khau, D. R. Hutchison, M. R. Leanna, J. E. Audia, J. J. Droste. *J. Org. Chem.*, **59**, 2204 (1994).

255. Л.И. Касьян, М.Ф. Галафеева, В.В. Коваленко, В.Г. Дрюк. Укр. хим. журн., **53**, 960 (1987).
256. A.G. Causa, Chen.H Yu, S.Y. Tark. J. Org. Chem., **38**, 1385 (1973).
257. R.G. Carlson, N.S. Behn. J. Org. Chem., **32**, 1363 (1967).
258. C.R. Johnson, B.D. Tait, A.S. Cieplak. J. Am. Chem. Soc., **109**, 5875 (1987).
259. A.S. Cieplak. J. Am. Chem. Soc., **103**, 540 (1981).
260. A. Yasuda, H. Yamamoto, H. Nozaki. Bull. Chem. Soc. Jap., **52**, 1705 (1979).
261. G. Berti. Stereochemical aspects of the synthesis of 1,2-epoxides. Topics in stereochemistry. New York: Wiley, 1974, **7**, - 93.
262. Y. Arai, S. Kawanami, T. Koizumi. Chem. Lett., 1585 (1990).
263. M.F. Schlecht, H.-j. Kim. J. Org. Chem., **54**, 583 (1989).
264. G. Berti, F. Bottari, B. Macchia. Gazz. Chim. Ital., **90**, 1763 (1960).
265. D. Feeya, B.J. Nunes. Chemistry Lett., 1569 (1982).
266. A. Edelsbacher, E. Urban, W. Weidenauer. Monatsh. Chem., **123**, 741 (1992).
267. A.P. Gray, D.E. Heitmeier. J. Org. Chem., **34**, 3253 (1969).
268. W.H. Staas, L.A. Spurlock. J. Org. Chem., **39**, 3822 (1974).
269. J. M. Coxon, M. P. Hartshorn, A. J. Lewis. Austral. J. Chem., **24**, 1009 (1971).
270. A.S. Rao, S.K. Pakninar, J. Kirtane. Tetrahedron, **39**, 2323 (1983).
271. H.B. Henbest, R.A.L. Wilson. J. Chem. Soc., 1958 (1957).
272. K.B. Sharpless, R.C. Michaelson. J. Amer. Chem. Soc., **95**, 6136 (1973).
273. T. Itoh, K. Kaneda, S. Teranishi. J. Chem. Soc., Chem. Comm., 421 (1976).
274. P. Chautemps, J.L. Pierre. Tetrahedron, **32**, 549 (1976).
275. B.E. Rossiter, T.R. Verhoeven, K.B. Sharpless. Tetrahedron Lett., **20**, 4733 (1979).
276. E.D. Mihelich. Tetrahedron Lett., **20**, 4729 (1979).
277. M.R. Johnson, Y. Kishi. Tetrahedron Lett., **20**, 4347 (1979).
278. I. Hasan, Y. Kishi. Tetrahedron Lett., **21**, 4229 (1980).
279. T.H. Chan, P.W.K. Lau, M.P. Li. Tetrahedron Lett., **20**, 2667 (1979).
280. J. R. Hwu, N. Wang. Chem. Rev., **89**, 1599 (1989).
281. R.H. Schlessinger, A. Lopes. J. Org. Chem., **46**, 5252 (1981).
282. K.A. Parker, D. Fokas. J. Org. Chem., **59**, 3933 (1994).
283. A.S. Narula. Tetrahedron Lett., **22**, 2017 (1981).
284. J.C. Barrish, H.L. Lee, T. Mitt, G. Pizzolato, E.G. Baggiolini, M.R. Uskokovic. J. Org. Chem., **53**, 4282 (1988).
285. B.H. Lipshutz, J.C. Barton. J. Org. Chem., **53**, 4485 (1988).
286. M. Hashimoto, T. Kan, K. Nozaki, M. Yanagiya, H. Shirahama, T. Matsumoto. Tetrahedron Lett., **29**, 1143 (1988).
287. M.D. Shair, T. Yoon, S.J. Danishefsky. J. Org. Chem., **59**, 3755 (1994).
288. R. Breslow, L.M. Maresca. Tetrahedron Lett., **18**, 623 (1977).
289. R. Breslow, L.M. Maresca. Tetrahedron Lett., **19**, 887 (1978).
290. В.Н. Кокорев, Н.Н. Вышинский, В.П. Масленников, И.А. Абронин, Г.М. Жигомирский, Ю. А. Александров. Журн. структ. хим., **23**, 13 (1982).
291. R. S. Atkinson, B. J. Kelly. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 624 (1988).
292. B. A. Chiasson, G. A. Berchtold. J. Am. Chem. Soc., **96**, 2898 (1974).

293. S. G. Davies, G. H. Whitham. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 572 (1977).
294. F. Mohamadi, M. M. Spees. Tetrahedron Lett., **30**, 1309 (1989).
295. W. R. Roush, J. A. Straub, R. J. Brown. J. Org. Chem., **52**, 5127 (1987).
296. H. Kogen, T. Nishi. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 311 (1987).
297. H.E. Schink, H. Pettersson, J.-E. Backvall. J. Org. Chem., **56**, 2769 (1991).
298. S.A. Cerecice, E.K. Fields. J. Org. Chem., **41**, 355 (1976).
299. R. Bucourt, P. Clapier, D. Guenard, C. Thal. Tetrahedron Lett., **30**, 3973 (1989).
300. D.P. Rotella. Tetrahedron Lett., **30**, 1913 (1989).
301. M. Souchet, M. Baillarge, F. Le Goffic. Tetrahedron Lett., **29**, 191 (1988).
302. D.P. Rotella. Tetrahedron Lett., **30**, 1915 (1989).
303. R.P. Hanzlik, G.O. Shearer. J. Am. Chem. Soc., **97**, 5231 (1975).
304. M.J.S. Dewar, G.P. Ford. J. Amer. Chem. Soc., **101**, 783 (1979).
305. И.Г. Тищенко, И.Ф. Ревинский, В.Н. Бурль. Докл. АН БССР, **30**, 623 (1986).
306. Y. Naruta, F. Tani, N. Ishihara, K. Maruyama. J. Am. Chem. Soc., **113**, 6865 (1991).
307. F.M. Hauser, S.R. Ellenberger, J.P. Glusker, C.J. Smart, H.L. Carrell. J. Org. Chem., **51**, 50 (1986).
308. T. Nagase, T. Kawashima, N. Inamoto. Chemistry Lett., 1655 (1985).
309. F.A. Davis, M.E. Harakal, S.B. Awad. J. Amer. Chem. Soc., **105**, 3123 (1983).
310. F.A. Davis, J.M. Billmers, D.J. Gosciniak, J.C. Towson. J. Org. Chem., **51**, 4240 (1986).
311. F.A. Davis, A.S. Sheppard. Tetrahedron, **54**, 5703 (1989).
312. F.A. Davis, N.F. Abdul-Malik, S.B. Awad, M.E. Harakal. Tetrahedron Lett., 917 (1981).
313. R.D. Bach, G.J. Wolber. J. Am. Chem. Soc., **106**, 1410 (1984).
314. A.L. Baumstark, P.C. Vasquez. J. Org. Chem., **53**, 3437 (1988).
315. D. Yang, Y.-C. Yip, M.-W. Tang, M.-K. Wong, J.-H. Zheng, K.-K. Cheung. J. Am. Chem. Soc., **118**, 491 (1996).
316. И.П. Скибица, А.М. Сахаров, П.М. Эммануэль "Итоги науки и техники", сер. Кинетика и катализ. М.: ВИНТИ, 1986. **15**, - С. 116.
317. T.G. Traylor, A.R. Mikszal. J. Amer. Chem. Soc., **111**, 7443 (1989).
318. T.G. Traylor, C. Kim, J.L. Richards, F. Xu, C.L. Perrin. J. Am. Chem. Soc., **117**, 3468 (1995).
319. E.N. Jacobsen. Catalytic Asymmetric Synthesis. I. Ojima, Ed.; VCH: N.-Y., 1993; Chapter 4.1.
320. J.P. Collman, V.J. Lee, C.J. Kellen-Yuen, X. Zhang, J.A. Ibers, J.I. Brauman. J. Am. Chem. Soc., **117**, 692 (1995).
321. B.D. Brandes, E.N. Jacobsen. J. Org. Chem., **59**, 4378 (1994).
322. T.G. Traylor, Feng Xu. J. Am. Chem. Soc., **109**, 6202 (1987).
323. Y. Naruta, F. Tani, N. Ishihara, K. Maruyama. J. Am. Chem. Soc., **113**, 6865 (1991).
324. D. Mansuy, P. Battioni, J.-P. Renaud. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1255 (1984).
325. J.T. Groves, Y. Watanabe. J. Am. Chem. Soc., **108**, 507 (1986).
326. W. Nam, J.S. Valentine. J. Am. Chem. Soc., **112**, 4977 (1990).
327. J.T. Groves, Z. Gross, M.K. Stern. Inorg. Chem., **33**, 5065 (1994).
328. R.D. Arasasingham, G.-X. Xe, T.C. Bruice. J. Am. Chem. Soc., **115**, 7985 (1993).

329. T.G.Traylor, S.Tsuchiya, Y.-S.Byun, C.Kim. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 2775 (1993).
330. Э.Картмелл, Г.В.А.Фовлес. Валентность и строение молекул. М.: Химия. 1979. - 359 с. [E. Cartmell, G. V. A. Fowles. *Valency and Molecular Structure*. Butterworths, London-Boston, 1975].
331. M.N.Akhtar, D.R.Boyd, J.D.Neill, D.M.Jerina. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1693 (1980).
332. T.Tsuchiya, H.Arai, H.Igeta. *Tetrahedron Lett.*, 2747 (1969).
333. А.с. 1616910; Бюлл. Изобр., **48**, 24 (1990).
334. А.Х. Хейнс. Методы окисления органических соединений. М.: Мир, 1988. - 399 с. [A. H. Haines. *Methods for the oxidation of organic compounds*. Academic press, London-New York-Tokyo, 1985].
335. E.Erdik, D.S. Matteson. *J. Org. Chem.*, **54**, 2742 (1989).
336. T.Birchall, J.A.Smogal, C.L.Hill. *Inorg. Chem.*, **23**, 1910 (1984).
337. J.F.Kinneary, T.S.Wagler, C.J.Burrows. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 877 (1988).
338. J.T.Groves, T.E.Nemo. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5786 (1983).
339. N.A.Porter, M.A.Cudd, P.W.Miller, A.T.McPhail. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 414 (1980).
340. J.P.Collman, P.D.Hampton, J.I.Brauman. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 2977 (1990).
341. J.P.Collman, P.D.Hampton, J.I.Brauman. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 2986 (1990).
342. S.Oae, T.Takata. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 3689 (1980).
343. T.Nagano, K.Arokane, M.Hirole. *Chem. and Pharm. Bull.*, **28**, 3719 (1980).
344. M.Miura, M.Nojima, S.Kusabayas. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1352 (1982).
345. J.T.Groves, M.K.Stern. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 3812 (1987).
346. P.N.Balasubramanian, A.Sinha, T.C.Bruice. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1456 (1987).
347. J.Bernadou, A.-S.Fabiano, A.Robert, B.Meunier. *J. Amer. Chem. Soc.*, **116**, 9375 (1994).
348. C.Querci, M.Ricci. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 889 (1989).
349. K.A.Jorgensen, B.Schiott. *Chem. Rev.*, **90**, 1483 (1990).
350. D.Ostovic, T.C.Bruice. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 6906 (1988).
351. J.A.S.J.Razenberg, R.J.M.Nolte, W.Drenth. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 277 (1986).
352. H.Turk, W.T.Ford. *J. Org. Chem.*, **56**, 1253 (1991).
353. E.N.Jacobsen, W.Zhang, A.R.Muci, J.R.Ecker, L.Deng. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 7063 (1991).
354. W.Zhank, E.N.Jacobson. *J. Org. Chem.*, **56**, 2296 (1991).
355. B.Meunier, E.Guilment, M.-E.De Carvalho, R.Pailblank. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 6668 (1984).
356. J.F.Kinneary, T.S.Wagler, C.J.Burrows. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 877 (1988).
357. H.Yoon, T.R.Wagler, K.J.O'Connor, C.J.Burrows. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 4568 (1990).
358. D.Mansuy. *Pure Appl. Chem.*, **59**, 759 (1987).
359. Gong-Xin Xe, T.C.Bruice. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 2747 (1991).
360. B.Chevrier, R.Weiss, M.Lange, J.-C.Chottard, D.Mansuy. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2899 (1981).

361. J.-P.Mahy, P.Battioni, G.Bedi, D.Mansuy, J.Fischer, R.Weiss, I.Morgenstern-Badarau. *Inorg. Chem.*, **27**, 353 (1988).
362. Y.Mizutani, Y.Watanabe, T.Kitagawa. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 3439 (1994).
363. W.Nam, R.Ho, J.S.Valentine. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 7052 (1991).
364. P.V.Kamath, K. Prabhakaran, C.N.R.Rao. *J. Chem. Soc., Chem Commun.*, 715 (1987).
365. A.E.Martell, D.T.Sawyer. *Oxygen Complexes and Oxygen Activation by Transition Metals*. N.-Y., London. Plenum Press. (1988).
366. Р.В.Кучер, В.И.Тимохин, И.П.Шевчук, Я.М.Васютин. Жидкофазное окисление непредельных соединений в окиси oleфинов. Киев. Наукова думка. 1986. - 159 с.
367. А.Л.Бучаченко. Успехи химии, **54**, 195 (1985).
368. Н.С.Ахметов. Общая и неорганическая химия. М.: Высшая школа, 1988. - С. 304.
369. Ф.Коттон, Дж.Уилкинсон. Современная неорганическая химия. М.: Мир, 1969, **2**. - С. 214.
370. L.V.Azaroff, I.Cowin. *Proc. Nat. Acad. (USA)*, **49**, 1 (1963).
371. L.J.Heidt, V.R.Landi. *J. Chem. Phys.*, **41**, 176 (1964).
372. J.Koller, M.Hodoscek, B.Plesnicar. *J. Amer. Chem. Soc.*, **112**, 2124 (1990).
373. G.H.Posner, K.S.Webb, W.M.Nelson, T.Kishimoto, H.H.Seliger. *J. Org. Chem.*, **54**, 3252 (1989).
374. В.А.Беляков, Т.В.Филиппова, С.Ю.Заседателев, Э.А.Бломберг. Изв. АН СССР, сер. хим., **7**, 1485 (1979).
375. W.H.Bunnele. *Chem. Rev.*, **91**, 335 (1991).
376. N.Shimizu, P.D.Partlett. *J. Amer. Chem. Soc.*, **98**, 4193 (1976).
377. R.E.Keay, G.A.Hamilton. *J. Amer. Chem. Soc.*, **98**, 6578 (1976).
378. R.E.Keay, G.A.Hamilton. *J. Amer. Chem. Soc.*, **97**, 6876 (1975).
379. L.V.Harding, W.A.Goddard. *J. Amer. Chem. Soc.*, **100**, 71 (1978).
380. L.A.Hull. *J. Org. Chem.*, **43**, 2780 (1978).
381. C.W.Gillies. *J. Amer. Chem. Soc.*, **99**, 7239 (1977).
382. B.-M.Kwon, C.S.Foote, S.I.Khan. *J. Org. Chem.*, **54**, 3378 (1989).
383. R.M.Moriarty, A.Chin, M.P.Tucker. *J. Amer. Chem. Soc.*, **100**, 5578 (1978).
384. T.A.Hinrichs, V.Ramachandran, R.W.Murray. *J. Amer. Chem. Soc.*, **101**, 1282 (1979).
385. В.М.Парфёнов, З.К.Майзус. Нефтехимия, **11**, 416 (1971).
386. S.F.Nelsen, D.L.Kapp, E.Gerson, J.Lopez. *J. Amer. Chem. Soc.*, **108**, 1027 (1986).
387. S.F.Nelsen, M.F.Teasley. *J. Org. Chem.*, **51**, 3221 (1986).
388. E.Bosch, J.Kochi. *J. Amer. Chem. Soc.*, **118**, 1319 (1996).
389. H.Mimoun. *Angew. Chem.*, **94**, 750 (1982).
390. Е.Т.Демисов. Ж. физ. хим., **52**, 1585 (1978).
391. L.K.Stultz, R.A.Biustead, M.S.Reynolds, T.J.Meyer. *J. Amer. Chem. Soc.*, **117**, 1520 (1995).
392. A.M.Al-Ajlouni, H.E.James. *J. Amer. Chem. Soc.*, **117**, 9243 (1995).

393. K. Furuhashi, M. Shintani, M. Takagi, *Appl. Microbiol. and Biotechnol.*, **23**, 218 (1986).
394. J. E. Colbert, A. G. Katopodis, S. W. May, *J. Amer. Chem. Soc.*, **112**, 3993 (1990).
395. C. G. M. Wejers, A. Haan, J. A. M. Bont, *Appl. Microbiol. and Biotechnol.*, **27**, 337 (1998).
396. S. J. Gorzynski, *Synthesis*, No 8, 629 (1984).
397. P. N. Confalone, E. M. Huie, S. S. Ko, G. M. Cole, *J. Org. Chem.*, **53**, 482 (1988).
398. F. Nicotra, L. Panza, F. Ronchetti, G. Russo, L. Tona, *J. Chem. Soc., Perk. Trans. I*, 1319 (1987).
399. A. Conchillo, F. Campa, A. Messeguer, *J. Org. Chem.*, **55**, 1728 (1990).
400. M. E. Bornedon, M. Delmas, A. Gaset, *Inf. Chem.*, N 267, 129 (1985).
401. M. Bryce, *Nature*, **322**, 776 (1986).
402. A. S. Rao, S. K. Parnikar, J. G. Kirtane, *Tetrahedron*, **39**, 2323 (1983).
403. S.-J. Herbert, G. A. Berchold, *J. Org. Chem.*, **46**, 1948 (1981).
404. Takashi Hayayama, Reiko Yanada, Michoko Tanaka, Tooru Taga, Katsunosuka Mashida, Fumio Yoneda, Jean Cadet, *J. Chem., Soc. Perk. Trans. I*, 2555 (1988).
405. Y. Fujimoto, Y. Ikuina, K. Kainuma, *J. Chem. Soc., Chem Commun.*, 464 (1989).
406. T. Kato, T. Hirukawa, Y. Yamamoto, *J. Chem. Soc., Chem Commun.*, 977 (1989).
407. S. T. Rassel, J. A. Robinson, D. J. Williams, *J. Chem. Soc., Chem Commun.*, 351 (1987).
408. E. J. Corey, M. M. Mehvotva, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5173 (1986).
409. P. G. Wislocki, K. M. Fiorentini, P. P. Fu, S. K. Yang, A. Y. H. Lu, *Carcinogenesis*, **3**, 215 (1982).
410. R. E. Lehr, P. L. Kole, M. Singh, K. D. Tachappat, *J. Org. Chem.*, **54**, 850 (1989).
411. H. Lee, R. G. Harvey, *J. Org. Chem.*, **51**, 3502 (1986).
412. J. Pataki, P. D. Raddo, R. G. Harvey, *J. Org. Chem.*, **54**, 840 (1989).
413. A. Dipple, M. A. Pigott, S. K. Agarwal, H. Yagi, J. M. Sayer, D. M. Jerina, *Nature*, **327**, 535 (1987).
414. S. K. Dubey, S. Kumar, *J. Org. Chem.*, **51**, 3407 (1986).
415. S. Kumar, A. Czech, E. J. La Voie, *J. Org. Chem.*, **53**, 1329 (1988).
416. E. J. La Voie, E. A. Adams, D. Hoffmann, *Carcinogenesis*, **4**, 1133 (1983).
417. J. E. Rise, A. Czech, N. Hussain, E. J. La Voie, *J. Org. Chem.*, **53**, 1775 (1988).
418. D. R. Boyd, R. J. H. Davies, R. Danlop, H. P. Porter, L. Hamilton, J. J. McCullough, *J. Chem. Soc., Chem Commun.*, 163 (1989).
419. M. V. Gancy, R. E. Padykula, G. A. Berchtold, A. G. Braun, *J. Org. Chem.*, **54**, N 12 (1989).
420. V. A. Aleksejczyk, G. A. Berchtold, A. G. Braun, *J. Amer. Chem. Soc.*, **107**, 2554 (1985).
421. G. Bellucci, G. Berti, C. Chiappe, F. Fabri, F. Marioni, *J. Org. Chem.*, **54**, 968 (1989).
422. S. W. Baertschi, K. D. Raney, M. P. Stone, T. M. Havnis, *J. Amer. Chem. Soc.*, **110**, 7929 (1988).
423. T. K. M. Shing, M. Aloni, *J. Chem. Soc., Chem Commun.*, 1525 (1988).
424. Б. Трост, П. Мак Доугал, Дж. Ригби. В кн. "Современные направления в органическом синтезе". Ред. Х. Нодзак. М.: Мир, 1986. - С. 64.

425. D. H. Hua, S. Venkataraman, R. Chan-Yu-King, J. V. Paukstelis, *J. Amer. Chem. Soc.*, **110**, 4741 (1988).
426. A. J. Pearson, M. K. O'Brien, *J. Org. Chem.*, **54**, 4663 (1989).
427. D. W. Anderson, R. M. Black, D. A. Leigh, J. F. Stoddart, N. E. Williams, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2661 (1987).
428. D. W. Anderson, R. M. Black, D. A. Leigh, J. F. Stoddart, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2653 (1987).
429. J. F. Grove, *J. Chem. Soc., Perk. Trans. I*, 647 (1986).
430. J. F. Grove, *J. Chem. Soc., Perk. Trans. I*, 115 (1990).
431. E. W. Colvin, S. Cameron, *J. Chem. Soc., Chem Commun.*, N 22, 1642 (1986).
432. D. W. Anderson, R. M. Black, D. A. Leigh, J. F. Stoddart, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2657 (1987).
433. W. R. Roush, S. Russo-Rodriguez, *J. Org. Chem.*, **52**, 603 (1987).
434. B. B. Jarvis, S. N. Cumezoglu, M. M. Rao, N. B. Pena, F. E. Boettner, Williams M. Tara, G. Forsyth, B. Epling, *J. Org. Chem.*, **52**, 45 (1987).
435. B. B. Jarvis, S. N. Cumezoglu, M. E. Alvares, *J. Org. Chem.*, **53**, 1918 (1988).
436. D. G. Correy, G. E. Rottinghaus, M. S. Tempesta, *J. Org. Chem.*, **52**, 4405 (1987).
437. L. V. Hijfte, R. D. Little, J. L. Petersen, K. D. Moeller, *J. Org. Chem.*, **52**, 4647 (1987).
438. M. A. Al-Yahya, A. M. El-Sayed, M. Ferin, W. M. Baird, J. M. Cassady, *J. Natur. Prod.*, **51**, 621 (1988).
439. Y. Fujimoto, A. Soemortono, M. Sumatra, *Photochemistry*, **27**, 1109 (1988).
440. K. Fuji, M. Nodi, *Chem. and Pharm. Bull.*, **33**, 1038 (1985).
441. Япон. заявка №55-87779. Заявлено 26.12.78. №53-160777, опублик. 2.07.80. РЖХ, 1981, 24/0 45П.
442. K. Fuji, M. Nodi, D. A. Sai Crossie, Y. Zabel, *Chem. and Pharm. Bull.*, **37**, 1465 (1989).
443. K. Edo, K. Saito, Y. Akiyama-Murai, M. Misugaki, Y. Koide, *J. Antibiotics*, **41**, 554 (1988).
444. P. A. Wender, M. Harmata, D. Jaffey, C. Mukai, J. Suffert, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 9090 (1988).
445. М. Миколайчик. В кн. "Современные направления в органическом синтезе". Ред. Х. Нодзак. М.: Мир, 1986. - С. 450.
446. K. Tonari, K. Machiya, A. Lehimoto, H. Ueda, *Agr. and Biol. Chem.*, **45**, 295 (1981).
447. J. A. Miller, G. M. Ullah, *J. Chem. Soc., Perk. Trans. I*, 633 (1989).
448. A. Jus Morcus, Irehan Sanjay, *J. Org. Chem.*, **54**, 46 (1989).
449. Пат. США 4654426. Заявл. 22.01.86, № 821320, опублик. 31.03.87.
450. A. Zeeck, K. Schruder, K. Frobel, R. Grote, R. Thiericke, *J. Antibiot.*, **40**, 1530 (1987).
451. J. M. Beale, R. E. Herold, H. G. Floss, R. Thiericke, A. Zeeck, A. Nakagawa, S. Omura, *J. Amer. Chem. Soc.*, **110**, 4435 (1988).
452. R. Groto, A. Zeeck, J. M. Beale, *J. Antibiot.*, **41**, 1186 (1988).
453. J. Furukawa, H. Funabashi, N. Morisaki, S. Iwasaki, S. Okuda, *Chem. and Pharm. Bull.*, **36**, 1229 (1988).
454. Заявка ФРГ 3511411. Заявл. 29.03.85, № P 3511411, опублик. 02.10.86.
455. B. W. Bycroft, R. E. Shute, M. J. Begley, *J. Chem. Soc., Chem Commun.*, 274 (1988).

456. B.W. Bycroft, R.E. Shute, M.J. Bebley. *J. Chem. Soc., Chem Commun.*, 276 (1988).
457. A.B. Cheikh, L.E. Craine, S.C. Recher, J. Zemlicka. *J. Org. Chem.*, **53**, 929 (1988).
458. S. Ogawa, N. Ikeda, H. Takeda, Y. Nakagawa. *Carbohydrate Res.*, **175**, 294 (1988).
459. R.A. Cadenas, C.J. Aguilar, M.E. Gelpi. *Carbohydrate Res.*, **148**, 153 (1986).
460. K.J. Lee, S.A. Boyd, N.S. Radin. *Carbohydrate Res.*, **144**, 148 (1985).
461. F.H. Hauser, W.P. Ellenberger. *J. Org. Chem.*, **53**, 1118 (1988).
462. S. Caccamese, A. Compagnini, R.M. Toscano, F. Nicole, G. Chapuis. *Tetrahedron*, **43**, 5393 (1987).
463. M. Souchet, M. Baillarge, F. Goffic. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 191 (1988).
464. Пат. США 4387238. Заявл. 14.05.81, № 263586, опублик. 07.06.83.
465. Япон. заявка. А.С. 59-93069. Опублик. 29.05.84. РЖХ, 1985, 11.010П.
466. Япон. заявка. №55-115878. Заявл. 27.02.79, №54-22365. Опублик. 06.09.80. РЖХ, 1982, 704П.
467. Япон. заявка. 59-116279. Опублик. 05.07.84. РЖХ, 1985, 14022П.
468. Япон. заявка. 60-152489. Заявл. 23.01.84, №59-9977. Опублик. 10.08.85.
469. J. Kopecky, T. Smejkal. *Z. Chem.*, **24**, 211 (1984).
470. E.J. Corey, Su. Wei-guo. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5119 (1984).
471. P. Mosset, P. Yadagiri, S. Lumin, J. Capdevile, J.R. Falck. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 6035 (1986).
472. Япон. заявка. 62-255423. Заявл. 26.04.86, №61-97342. Опублик. 07.11.87.
473. S.E. Hall, Han Wen-Ching, M.F. Haslanger, D.N. Harris. *J. Med. Chem.*, **29**, 2335 (1986).
474. K. Iguchi, S. Kuneta, K. Mori, Y. Yamada. *Chem. and Pharm. Bull.*, **35**, 4375 (1987).
475. P.S. Ioshi, J. Pavid, D.H. Gawad. *Indian J. Chem.*, **B 22**, 131 (1983).
476. C. Giorgano, G. Custaldi. *J. Org. Chem.*, **54**, 1470 (1989).
477. Франц. заявка. 2431506. Заявл. 05.07.79, №7917455. Опублик. 15.02.80. РЖХ, 1981, 5079П.
478. Пат. США 4666904. Заявл. 20.10.86, № 920547, опублик. 19.05.87. РЖХ, 1988, 30152П.
479. Пат. США 4677103. Заявл. 20.10.86, № 921647, опублик. 30.06.87. РЖХ, 1988, 60105П.
480. K.R. Pimpinella, R.D. Plattner, D. Weisleder. *J. Natur. Prod.*, **51**, 249 (1988).
481. T.W. Sam, Sew-Yen Chew, S. Matsjeh, E.K. Gan, D. Razak, A.L. Mohamed. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2541 (1987).
482. V.K. Agnihotri, S.D. Srivastava, S.K. Srivastava. *Planta Med.*, **53**, 298 (1987).
483. M.K. Jogi, R.J. Andersen. *Phytochemistry*, **26**, 3309 (1987).
484. P.T. Lansburg, Ben-xin Zhi. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5735 (1988).
485. P.A. Jacobi, C.S.R. Kaczmarek, U.E. Udodong. *Tetrahedron*, **43**, 5475 (1987).
486. K. Wakematsu, H. Kigoshi, K. Niiyama, H. Niwa, K. Yamada. *Tetrahedron*, **42**, 5551 (1986).
487. Япон. заявка. 57-24310. Заявл. 19.07.80, №55-98174. Опублик. 08.02.82.
488. S. Amre, H.W. Latter. *Z. Naturforsch.*, **V.42**, 507 (1987).
489. S.W. Ham, P. Dowd. *J. Amer. Chem. Soc.*, **112**, 1660 (1990).

490. K. Whang, R.J. Cooke, G. Okay, J.K. Cha. *J. Amer. Chem. Soc.*, **112**, 8985 (1990).
491. A.M. Atta-ur-Rahman, A. Irshad, I.H. Habib-ur-Rahman. *J. Chem. Soc., Perk. Trans. I*, 2175 (1988).
492. S. Ghosal, Kulwant S. Saini, V. Arora. *J. Chem. Res. Synop.*, **N 7**, 232 (1984).
493. T.L. Macdonald, C.M. Delahanty and J.S. Sawyer. *Heterocycles*, **25**, 305 (1987).
494. Kitanara Takeshi, Masataka Mori and Kenji Mori. *Tetrahedron*, **43**, 2689 (1987).
495. W.C. Still. *J. Amer. Chem. Soc.*, **101**, 2493 (1979).
496. G.D. Prestwich, S.G. Graham, Jing-Wen Kuo and R.G. Vogt. *J. Amer. Chem. Soc.*, **111**, 636 (1989).
497. T. Koyama, K. Ogura. *J. Amer. Chem. Soc.*, **109**, 2853 (1987).
498. Eng Wai-Si, G. Prestwich J. Labell. *Compounds and Radiopharm.*, **25**, 627 (1988).
499. P.H. Adams. *J. Labell. Compounds and Radiopharm.*, **25**, 395 (1988).
500. Eng Wai-Si, G.D. Prestwich. *Bull. Soc. Chim. Seig.*, **95**, 895 (1986).
501. H.A. Patel, S. Dev. *Tetrahedron*, **37**, 1571 (1981).
502. C. Wawrzenczyk, A. Zabra. *Liebigs Ann. Chem.*, 169 (1987).
503. N.A. Vaidya, E.A. Broger. *Indian J. Chem.*, **B 23**, 241 (1984).
504. Mori Kenji, Takeuchi Tadashi. *Liebigs Ann. Chem.*, **N 5**, 453 (1989).
505. M. Toth, H.R. Buser, H. Arn. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3405 (1989).
506. Lin Guo-Qing, Wu Bi-Chi, Hiu Lin-Yu. *Acta Chim. Sin.*, **42**, 797 (1984).
507. Lin Guo-Qiang, Jiang Jan-Jing. *Acta Chim. Sin.*, **42**, 988 (1985).
508. В.Р. Ахметова, Н.И. Андреева. Респ. совещ. по асимметр. реакциям. Батуми, 25-27 мая 1986. Тез. докл. Тбилиси, 87 (1986), РЖХим., 22Е 239 (1986).
509. D. Bianchi, W. Corbi, P. Cesti, F. Francalenci, F. Rama. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2455 (1988).
510. Япон. заявка. 63-174982. Заявл. 16.01.87. Опублик. 19.07.88. РЖХ, 1989, 160338П.
511. H.H. Wasserman, Okn Teruo. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4913 (1986).
512. J.R. Pougny, P. Rolling. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2977 (1987).
513. J.G. Millar, E.W. Underhill. *J. Org. Chem.*, **51**, 4726 (1986).
514. P. Rollin, J.R. Pougny. *Tetrahedron*, **42**, 3479 (1986).
515. K. Mori, T. Ebata. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4281 (1981).
516. A. Alexakis, D. Jachiet. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 217 (1988).
517. A. Conchillo, F. Camps, A. Messegue. *J. Org. Chem.*, **55**, 1728 (1990).
518. Заявка ФРГ 3405417. Заявл. 15.02.84, № 3405417 О, опублик. 22.08.85. РЖХ, 1986, 130469П.
519. Заявка ФРГ 33354777. Заявл. 30.09.83, № 333546.7.4, опублик. 18.04.87. РЖХ, 1986, 110476П.
520. Заявка ФРГ 3536529. Заявл. 12.01.85, № Р 35365293, опублик. 28.04.87. РЖХ, 1988, 30430П.
521. Заявка ФРГ 311238. Заявл. 21.03.81, № Р2 112382, опублик. 07.10.82. РЖХ, 1983, 170296П.
522. Пат. США 4468245. Заявл. 15.12.82, № 449989. РЖХ, 1985, 110450П.
523. Япон. заявка. 56-125379. Заявл. 08.03.80, №55-2969. Опублик. 01.10.81. РЖХ, 1983, 70364П.

524. P.S.Kalsi, A.B.Masih. *Indian J. Chem.*, **B 23**, 158 (1984).
525. S.Takatsuto, Saton Hitoshi. *Agr. and Biol. Chem.*, **53**, 263 (1989).
526. Sterner Olov, Wockborg Borje, *J. Natur. Prod.*, **48**, 279 (1985).
527. R.A.V.Rama, P.R.Krishna, J.S.Yodav. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1669 (1989).
528. M.Ishibashi, J.Clardy. *J.Org.Chem.*, **51**, 5300 (1986).
529. C.J.Turner, M.S.Tempesta, R.B.Taylor, M.G.Zagorski, J.C.Termini, D.R.Schroeder, K.Nakanishi. *Tetrahedron*, **43**, 2789 (1987).
530. S.M.Lee, J.A.Klocke, M.F.Balandrin. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3543 (1987).
531. T.D.Hubert, A.L.Okunade, D.F.Wiemer. *Phytochemistry*, **26**, 1751 (1987).
532. D.P.Curran, P.B.Jacobs, R.L.Elliott, B.H.Kim. *J. Amer. Chem. Soc.*, **109**, 5280 (1987).
533. H.R.Gill, R.W.Smith. *J. Chem. Soc., Chem Commun.*, 1457 (1986).
534. S.H.Goh, C.H.Ghuah, J.C.Beloel, N.Morellet. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 113 (1988).
535. F.J.Bunick. *J. Amer. Oil Chem. Soc.*, **62**, 653 (1985).
536. E.B.Parkes Kevin, G.Paffenden. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2535 (1986).
537. Ch.Arm, H.Pfander. *Helv. Chim. Acta*, **67**, 1540 (1984).
538. C.Kratky, W.Rusehl. *Monatsh. Chem.*, **113**, 439 (1982).
539. M.Ceroni, U.Semin. *Helv. Chim. Acta*, **65**, 302 (1982).
540. T.R.Burke, K.G.Rice, C.B.Pert. *Heterocycles*, **23**, 99 (1985).

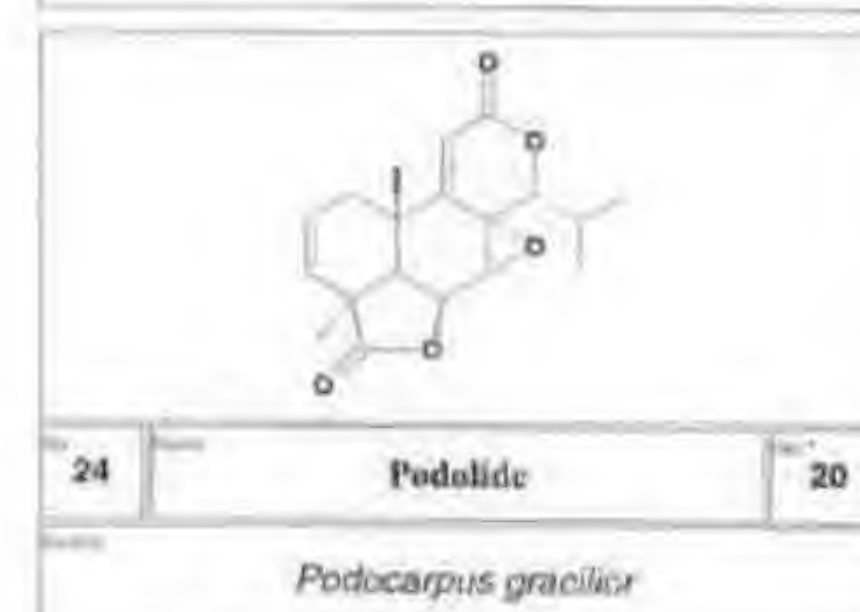
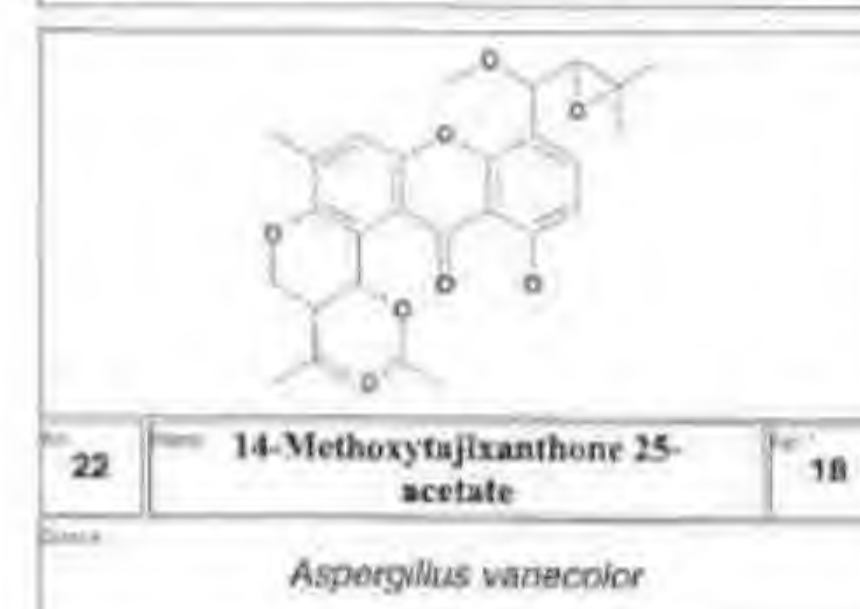
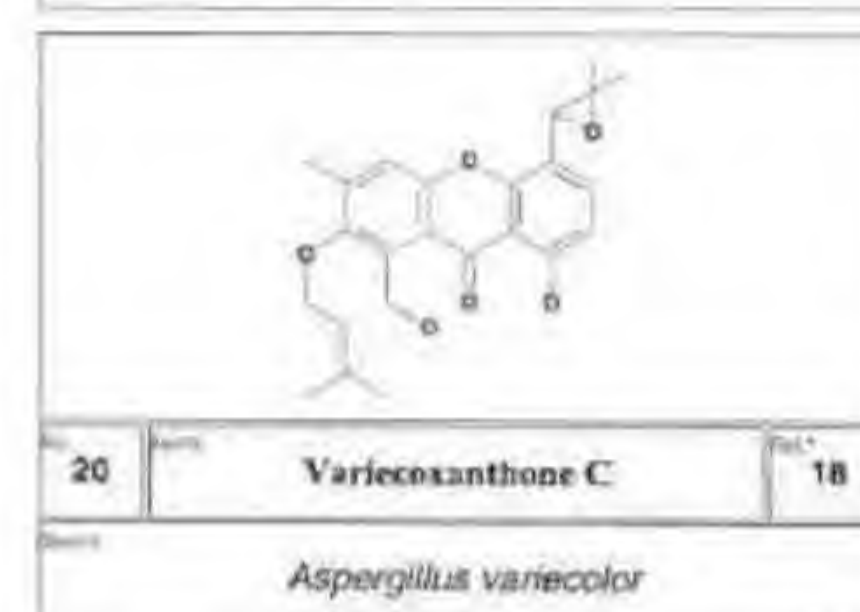
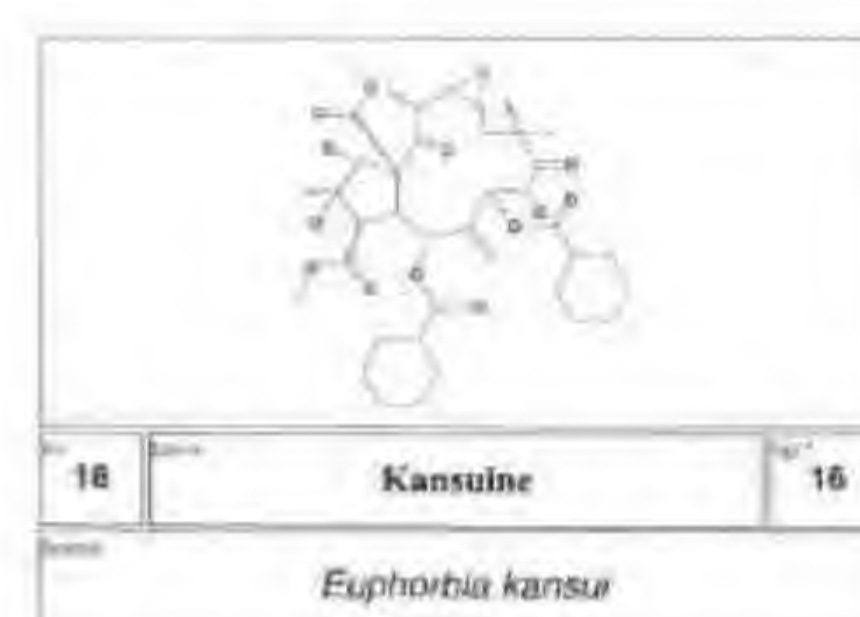
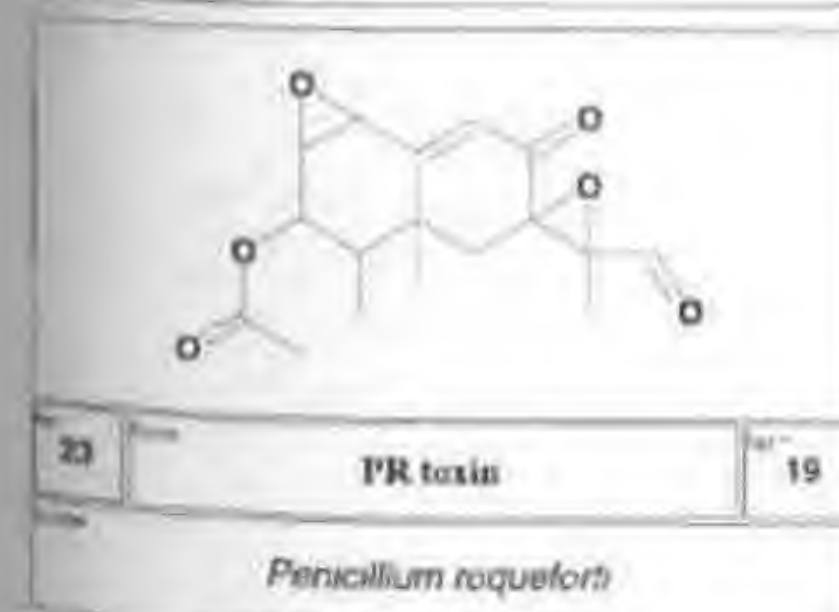
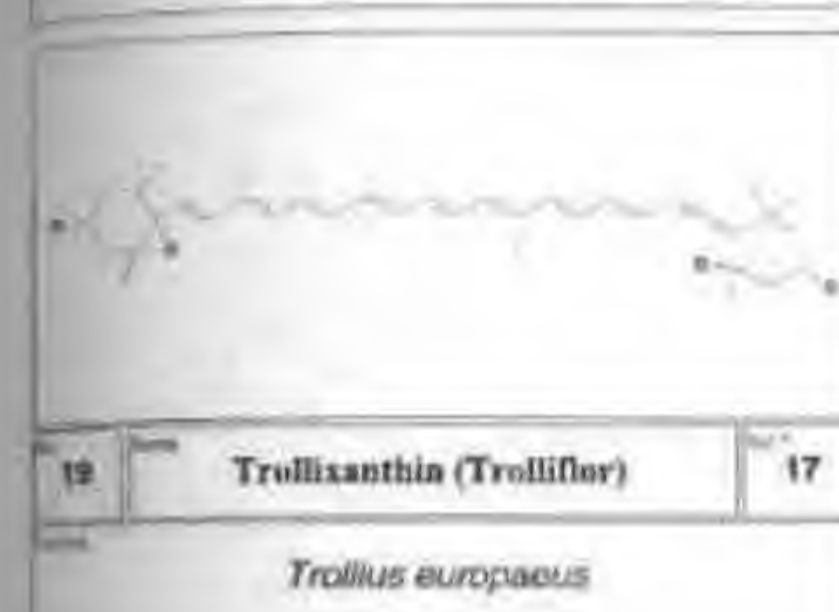
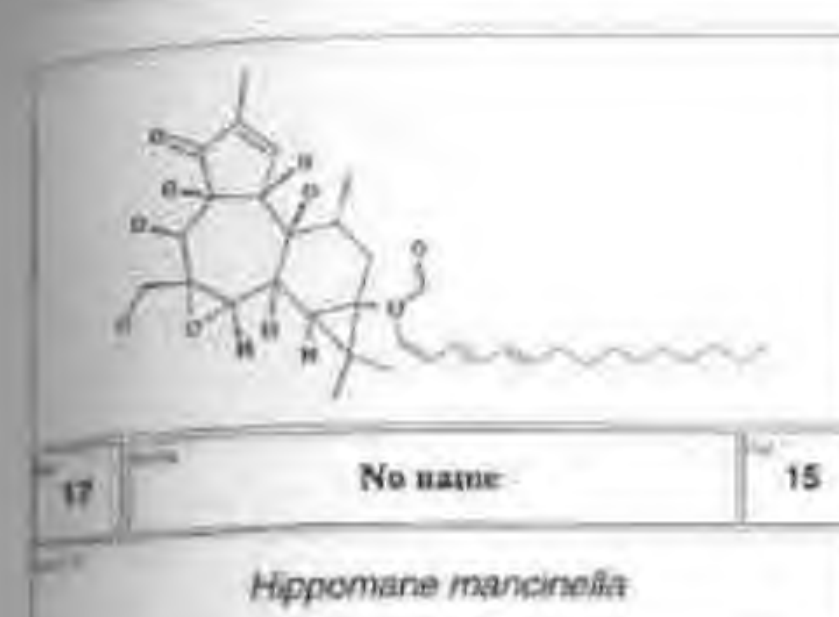
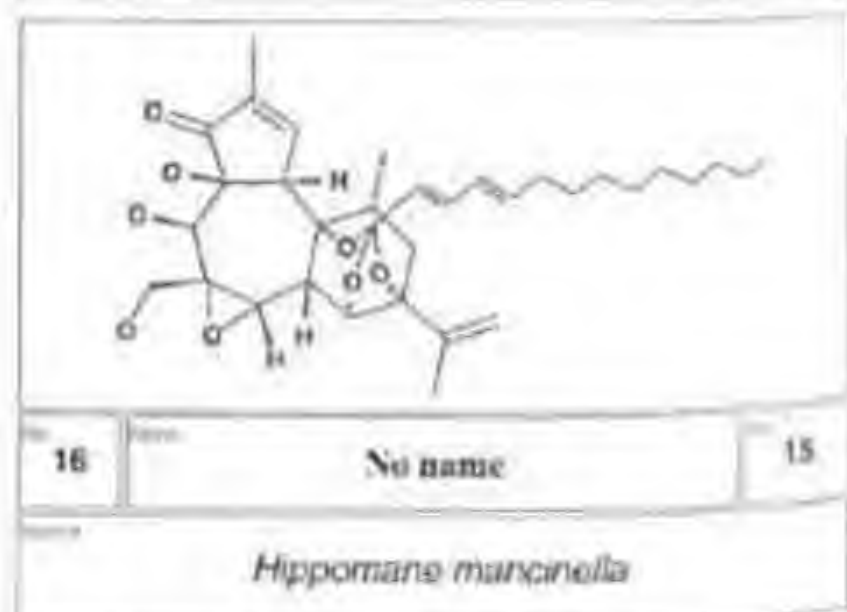
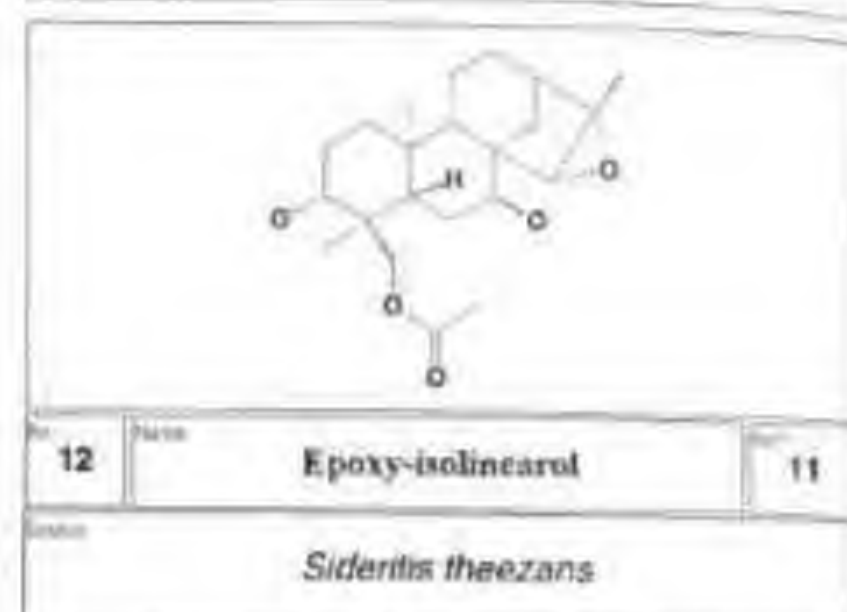
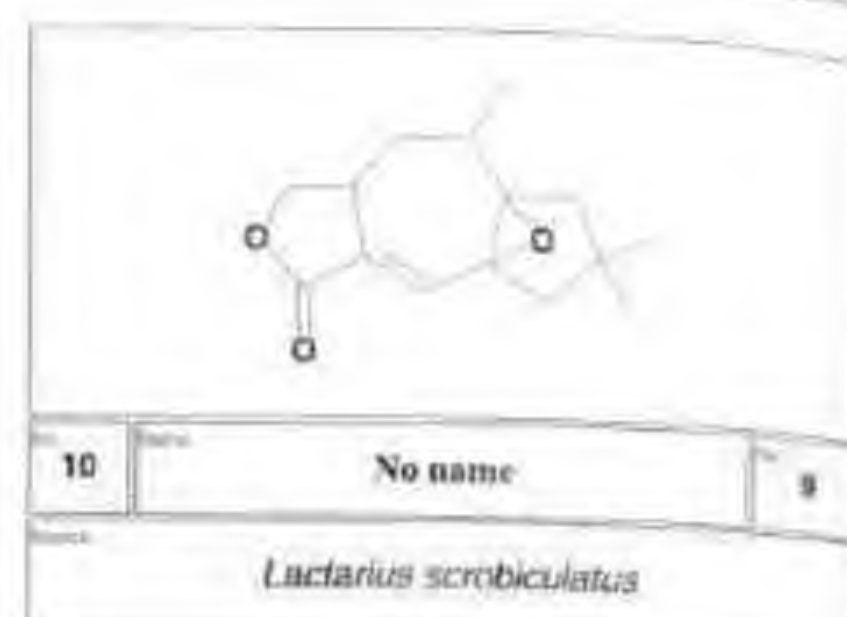
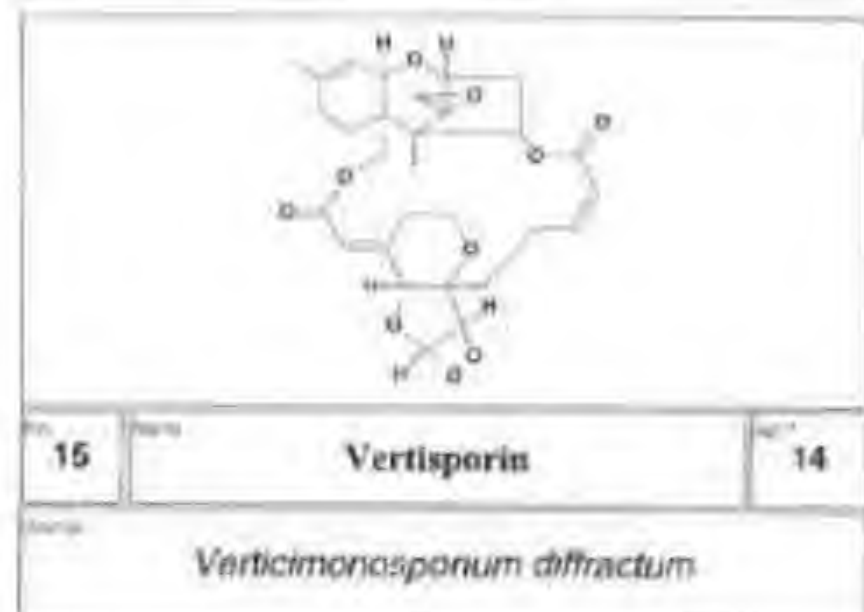
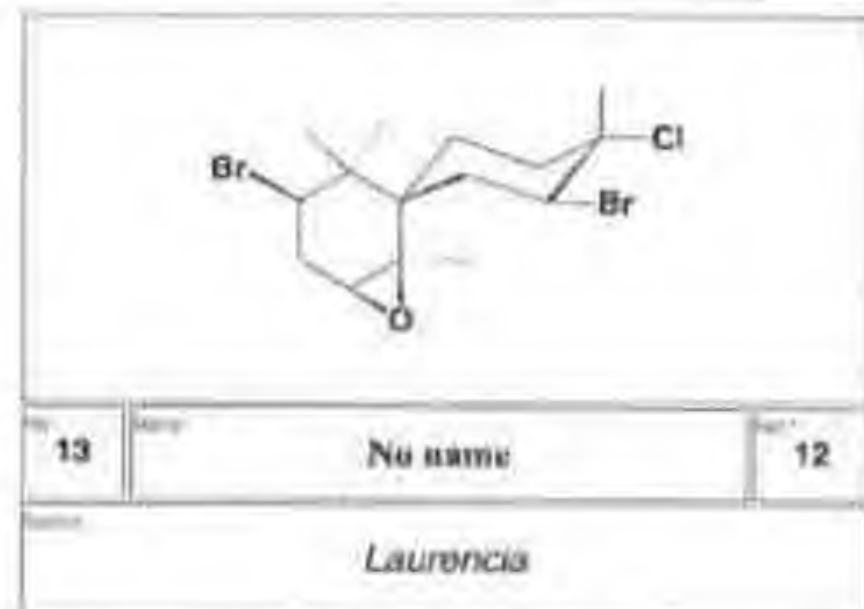
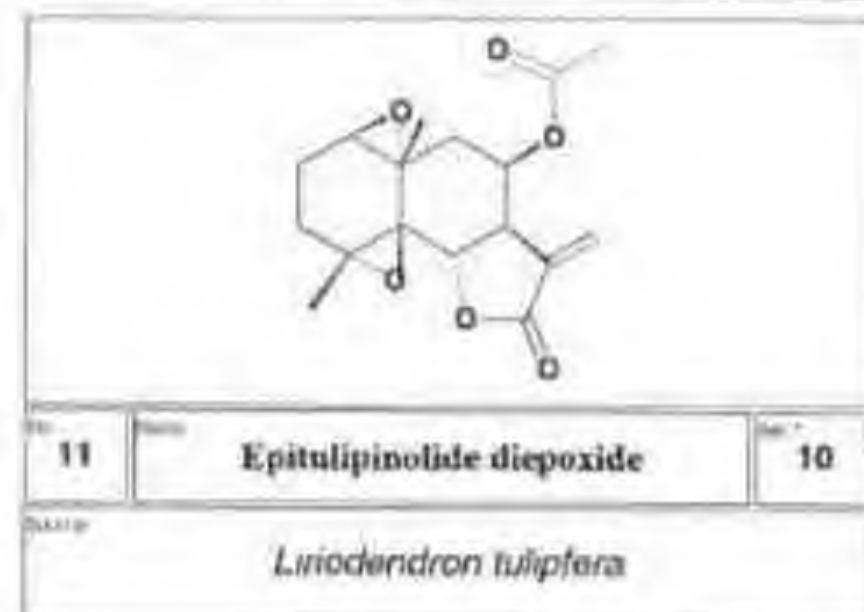
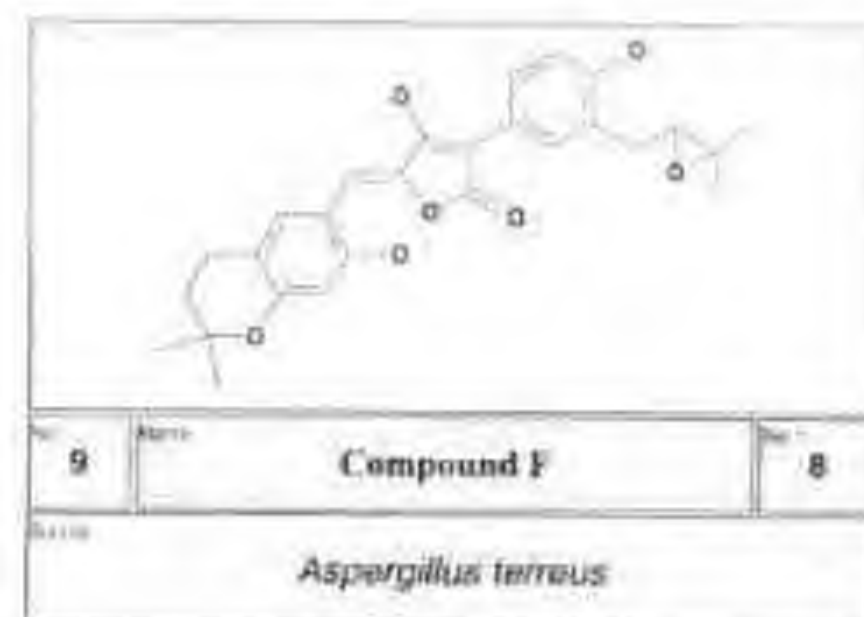
ПРИЛОЖЕНИЯ

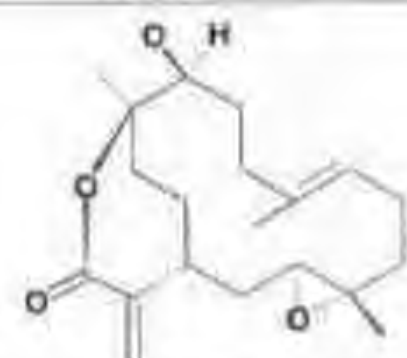
В Приложении 1 приводится база данных по 1230 природным эпоксидсодержащим соединениям. В отдельных полях приводятся структурные формулы, тривиальные названия по Chemical Abstracts (поле *Name*), природный источник (поле *Source*) и литературная ссылка (поле *Ref.*).

В Приложении 2 приводится база данных по 742 фармакологическим препаратам (коммерческим и экспериментальным) и пестицидам, содержащим эпоксидный цикл. В поле *Name* даны тривиальные названия препаратов, в поле *Activity* указана биологическая активность соединений, в поле *CAS RNs* дан номер соединения по Chemical Abstracts, а в поле *Negwer cons.#* – последовательный номер по [1].

Список литературы к Приложениям приводится отдельно.

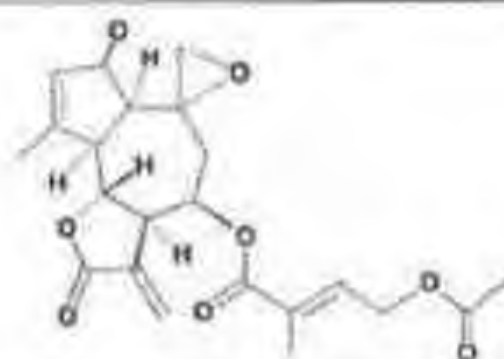
<div>1</div> <div>No name</div> <div>3</div> <div>Dendranthema maximowiczii</div>	<div>2</div> <div>No name</div> <div>3</div> <div>Dendranthema maximowiczii</div>
<div>3</div> <div>No name</div> <div>4</div> <div>Ligularia fischeri</div>	<div>4</div> <div>9alpha-Acetoxyparthenolide</div> <div>3</div> <div>Matricaria suffruticosa</div>
<div>5</div> <div>No name</div> <div>4</div> <div>Ligularia fischeri</div>	<div>6</div> <div>Epoxy-Tocotrienol</div> <div>5</div> <div>Sargassum tortile</div>
<div>7</div> <div>Aldgamycin F</div> <div>6</div> <div>Streptomyces lavendulae (AL 471)</div>	<div>8</div> <div>No name</div> <div>7</div> <div>Crysanthemum leucanthemum</div>





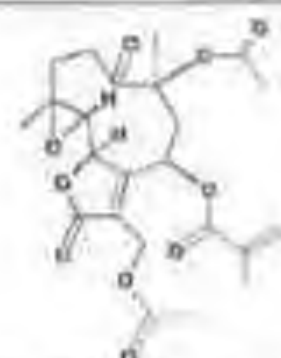
25 Sinulariolide 21

Podocarpus gracilior



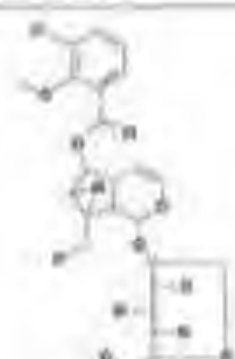
27 Deoxygraminiliatrin 23

Liatris graminifolia

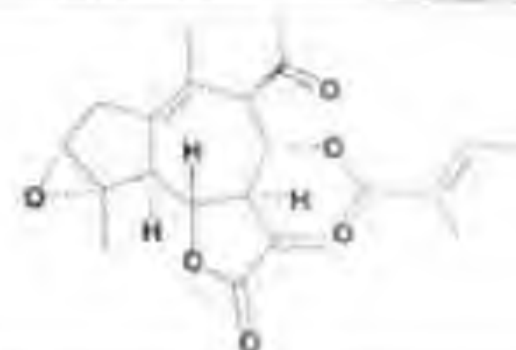


29 Glaucolide 24

Vernonia glauca

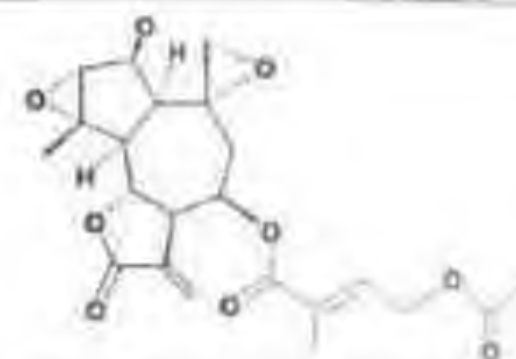


31 Picroside - 2 25



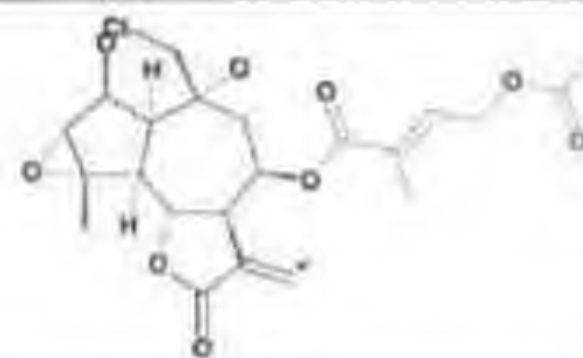
26 Berlandin 22

Berlandiera subcaulis



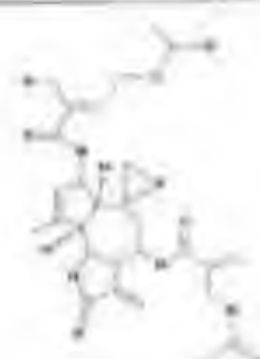
28 Graminiliatrin 23

Liatris graminifolia



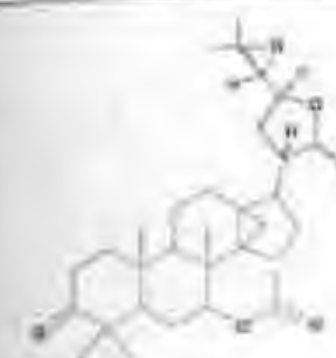
30 Graminichlorin 23

Liatris graminifolia



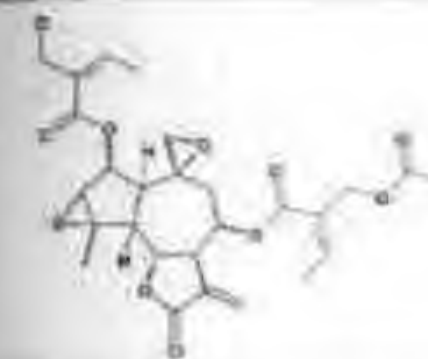
32 Spicatin 23

Liatris spicata



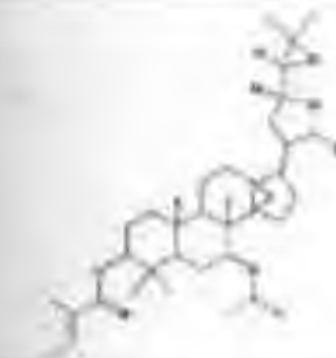
33 No name 26

Guarea glabra



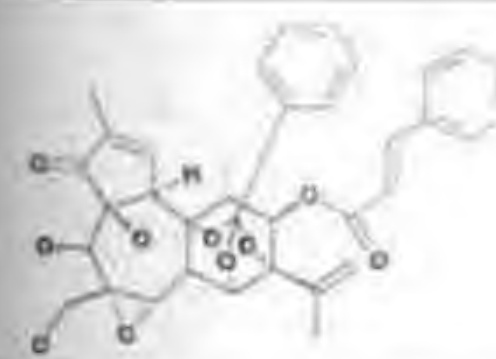
36 Epoxyspicatin 23

Liatris pycnostachya



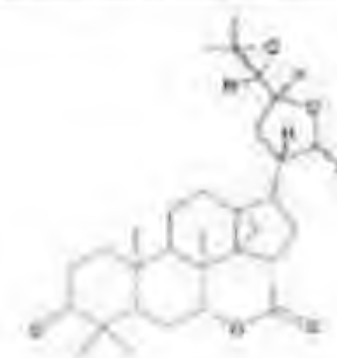
37 No name 26

Guarea glabra



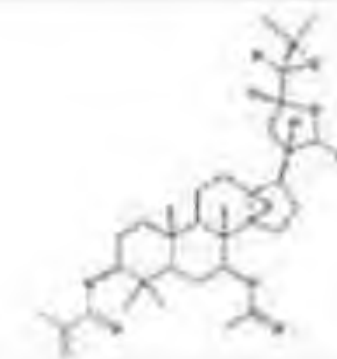
38 Gnidicin 27

Gnidia lampranta



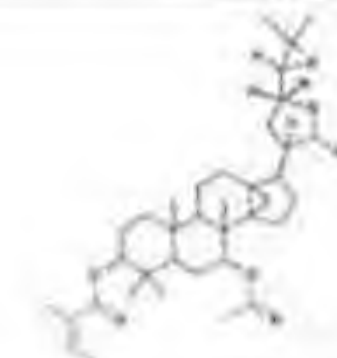
34 Glabretal 26

Guarea glabra



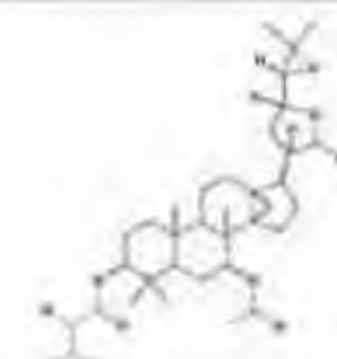
36 No name 26

Guarea glabra



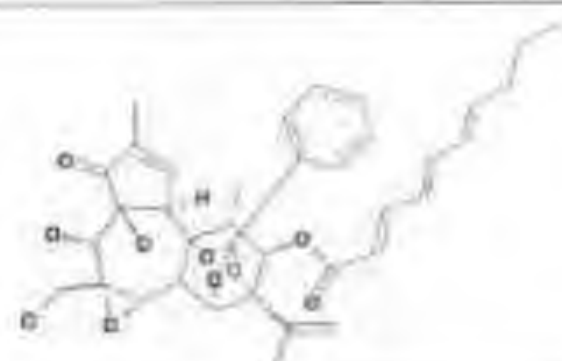
38 No name 26

Guarea glabra



40 No name 26

Guarea glabra



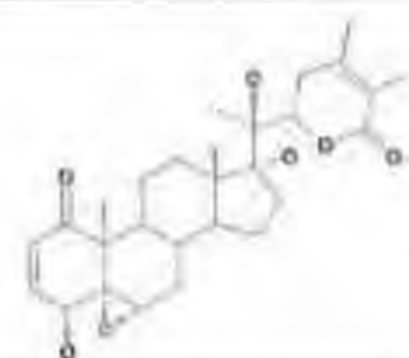
41 Gniditria 27

Gnidia lamprantha



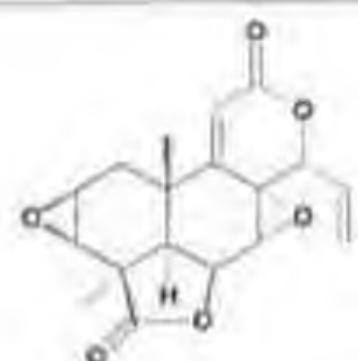
43 14 alpha-Hydroxywithanolide D 28

Withania somnifera (Chemotype II)



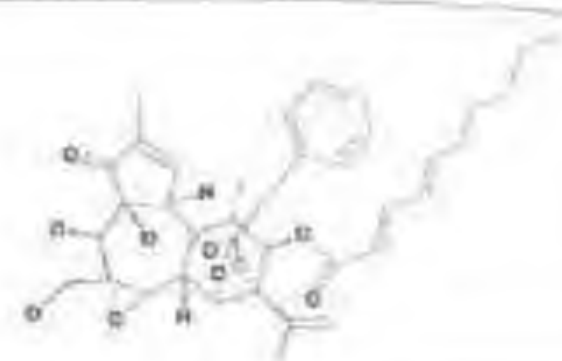
45 17 alpha-Hydroxywithanolide D 28

Withania somnifera (Chemotype II)



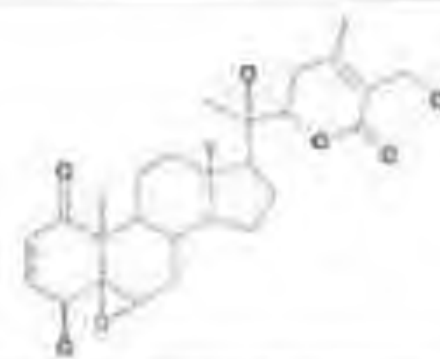
47 Sellowin B 30-32

Podocarpus sellowii



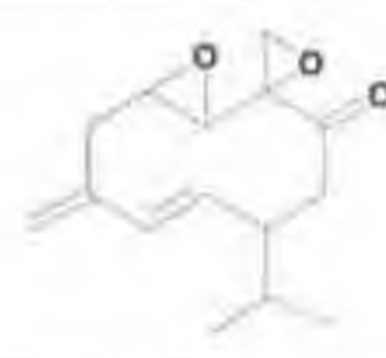
42 Gnididin 27

Gnidia lamprantha



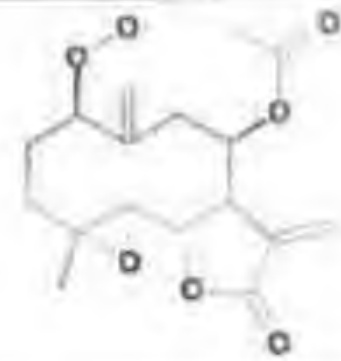
44 27-Hydroxywithanolide D 28

Withania somnifera (Chemotype II)



46 Periplanone-B 29

Periplaneta americana



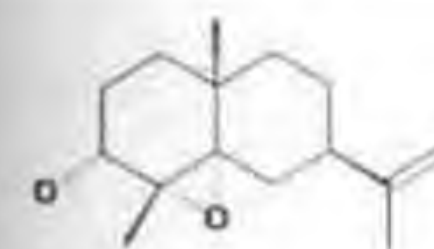
48 Peroxyferolide 33

Liiodendron tulipifera



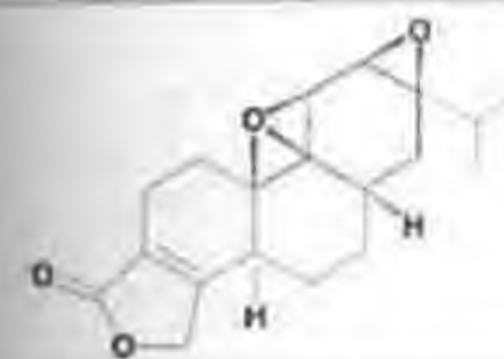
49 No name 34

Aplysia californica



51 No name 35

Cyperus rotundus



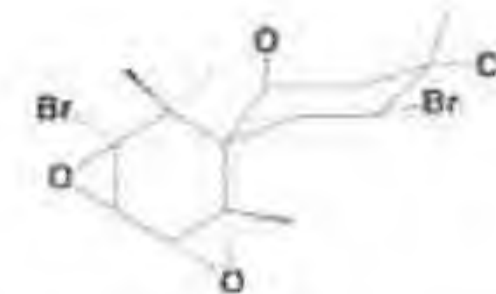
53 Stemolide 38

Stemodia maritima



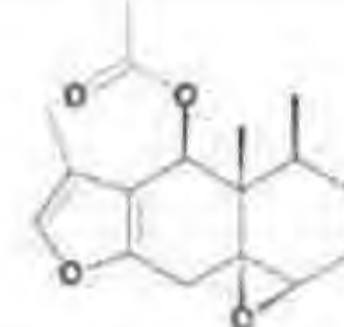
55 Sendanin 40

Melia azedarach var. *japonica*



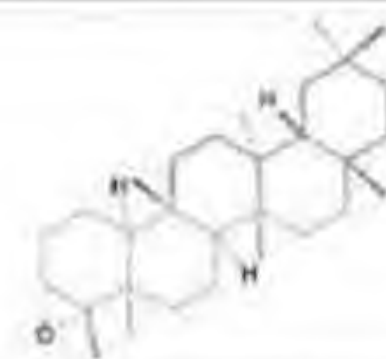
50 Prepocifenol epoxide 34

Aplysia californica



52 Epoxydecompostin* 36,37

Lepidospartum squamatum



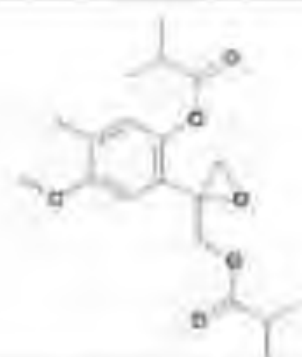
54 3alpha,4alpha-Epoxyfriedelane 39

Castanopsis lamontii



56 Cathovalinine 41

Catharanthus ovalis

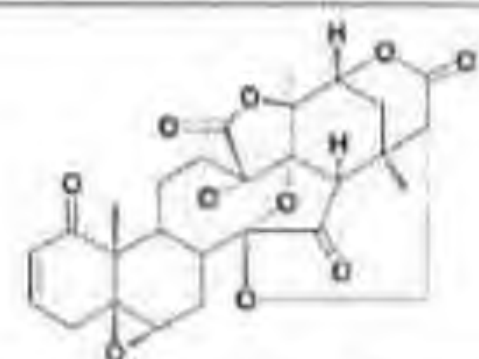


57 No name 42

Picradeniopsis woodhousei

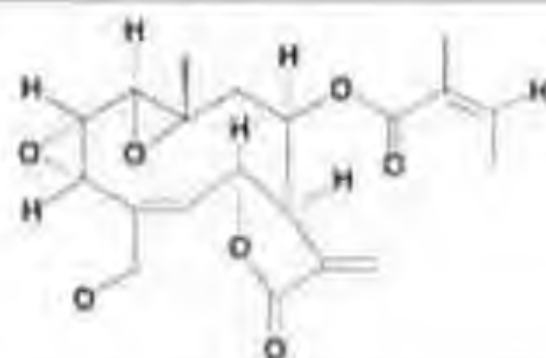


59 (+/-)-Flavipucine 44



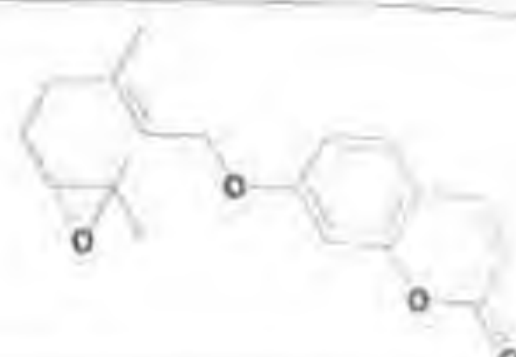
61 5beta, 6beta-Epoxyphysalin B 45

Physalis minima

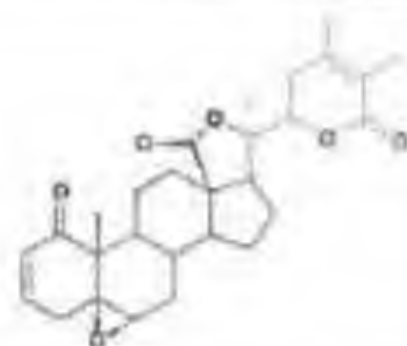


63 Liscundin 51

Liatris secunda

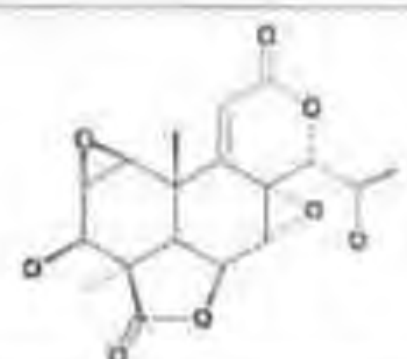


58 Epoxyaurapten 43



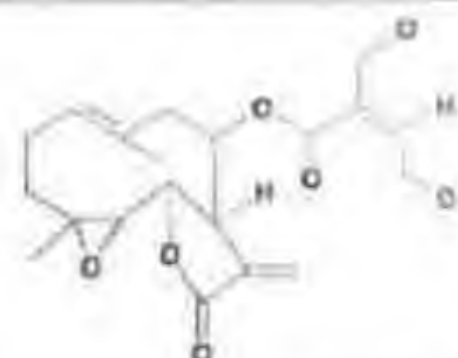
60 Withaphysalin B 45

Physalis minima



62 Inumakilactone 45-50

Podocarpus macrophyllus



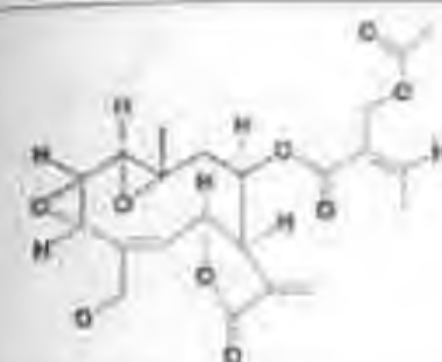
64 Liatripunctin 51

Liatris secunda



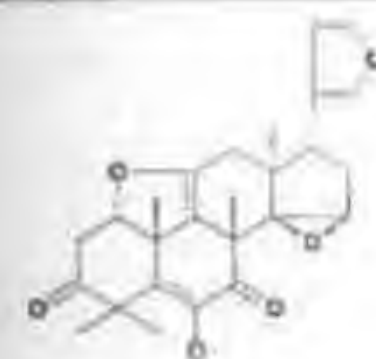
65 Pieristoxin G 52

Pieris japonica



67 Liscunditrin 51

Liatris elegans



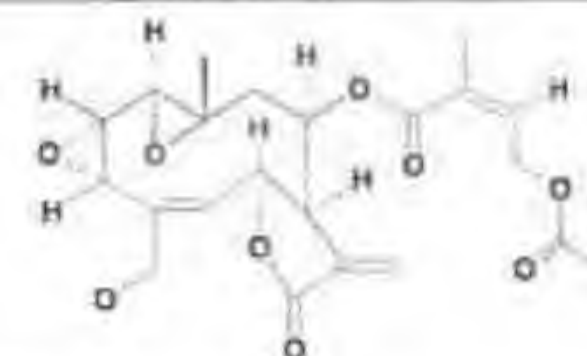
69 No name 54

Khaya anthotheca



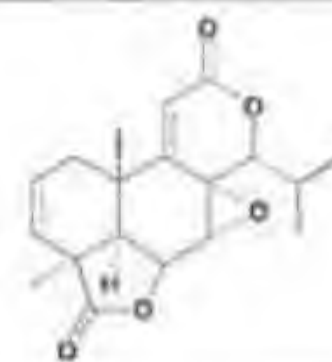
71 (+/-)-Crotcpsyde 56

Nicotiana tabacum



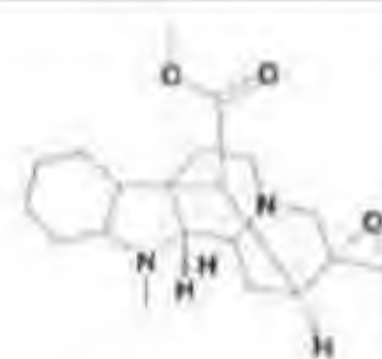
66 Eleganin 51

Liatris elegans



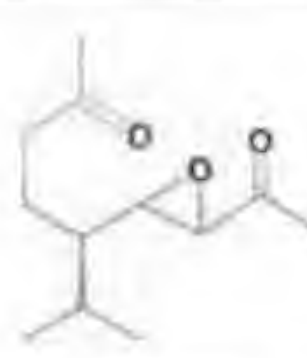
68 Podolide 53

Podocarpus gracilior



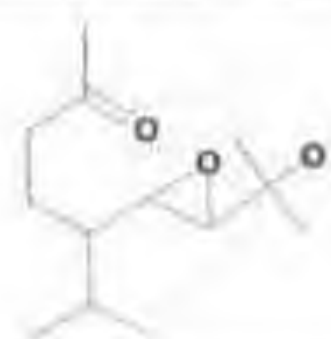
70 Quaternoxine 55

Alstonia quaternata



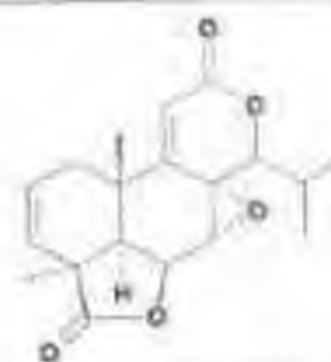
72 No name 57

Nicotiana tabacum



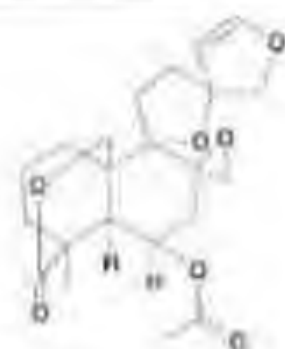
73 No name 57

Nicotiana tabacum



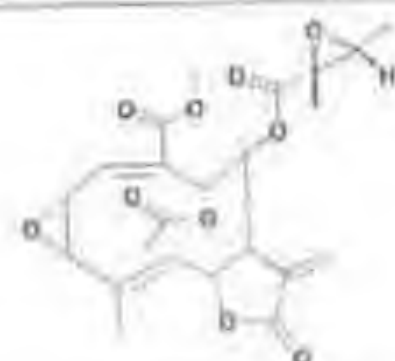
75 Podolide 59

Podocarpus gracilior



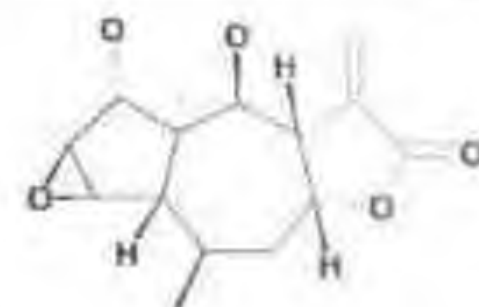
77 Nepetaefolin 61

Leonotis nepetaefolia



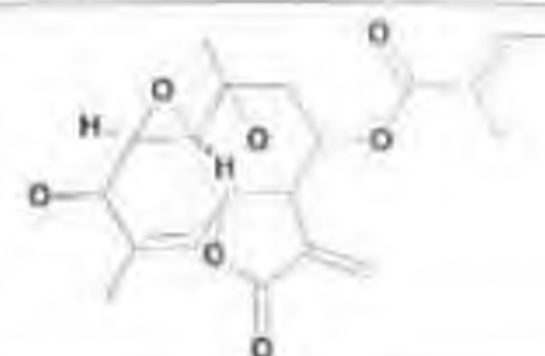
79 Melampodium-A acetate 63

Melampodium leucanthum



74 Autumnolide 58

Helenium autumnale



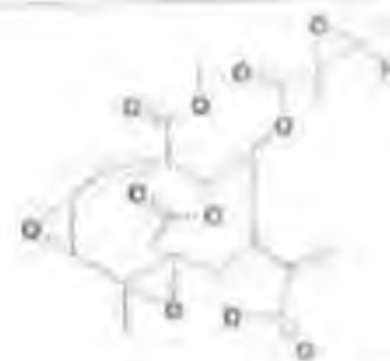
76 Tifruticin 60

Tithonia fruticosa



78 Leucanthin A 62

Melampodium leucanthum



80 Leucanthin B 63

Melampodium leucanthum



81 Withanolide R 64

Withania somnifera



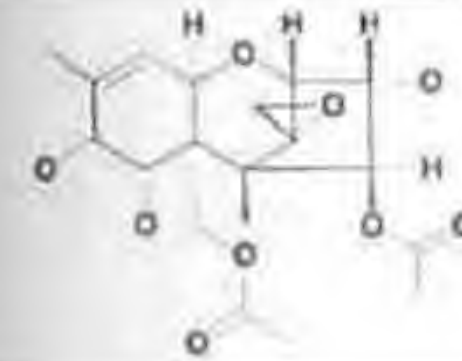
83 Maytanacine 65

Putterlickia verrucosa



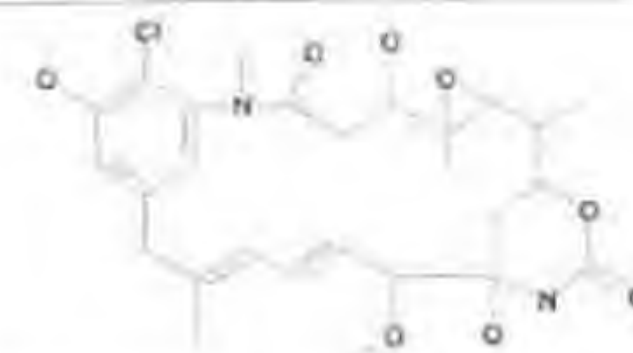
85 Artecanin 66

Artemisia cana



87 No name 68

Fusarium species



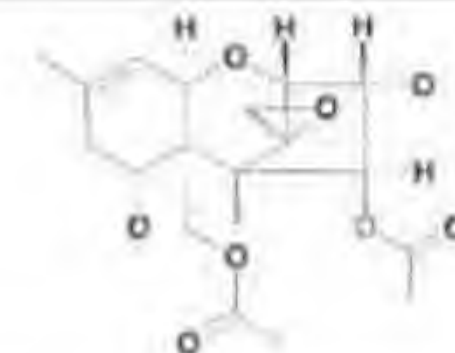
82 Maytansinol 65

Putterlickia verrucosa



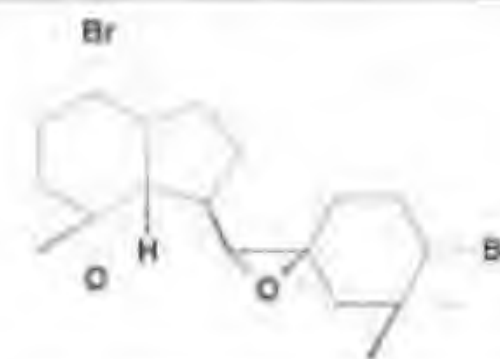
84 Canin 66,67

Artemisia cana



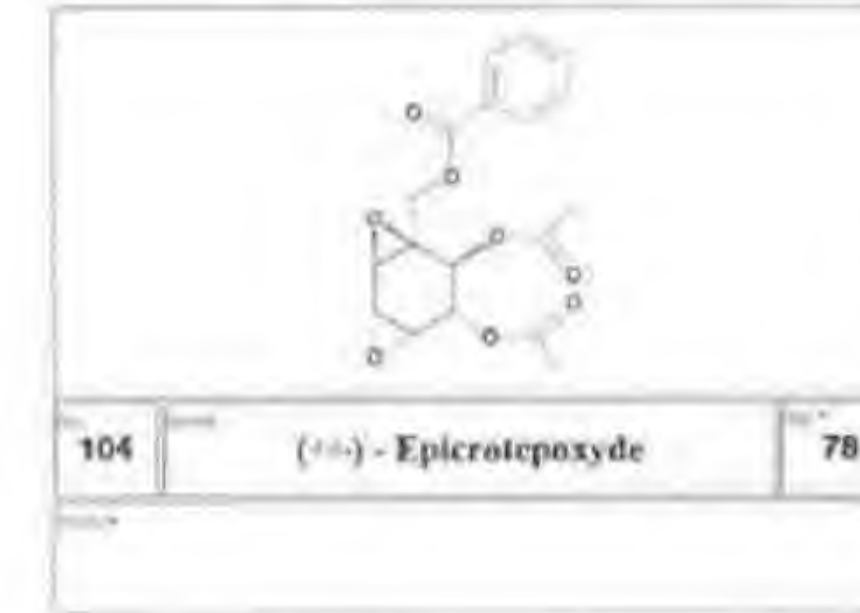
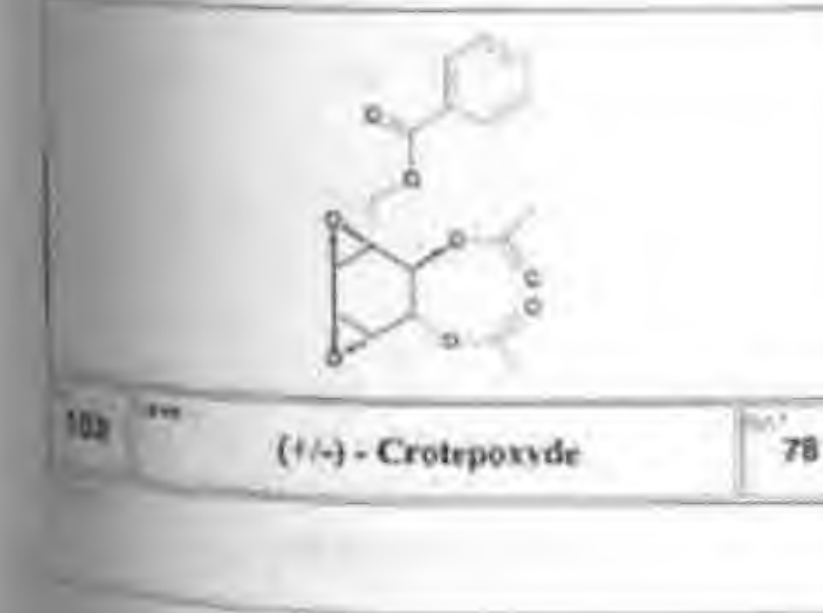
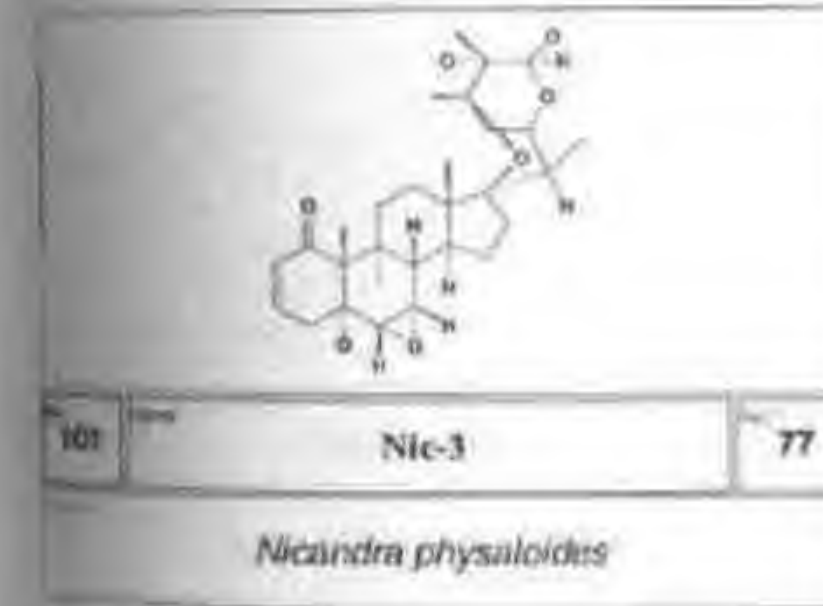
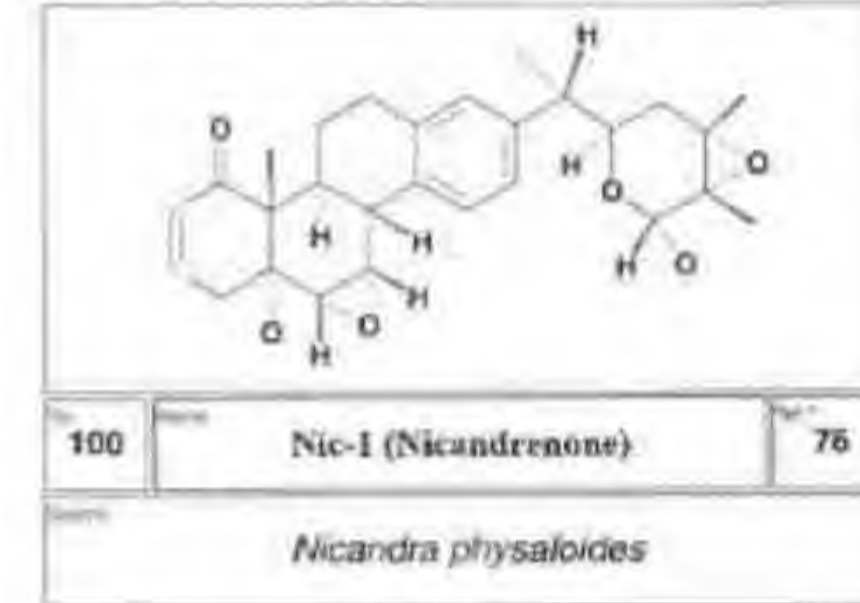
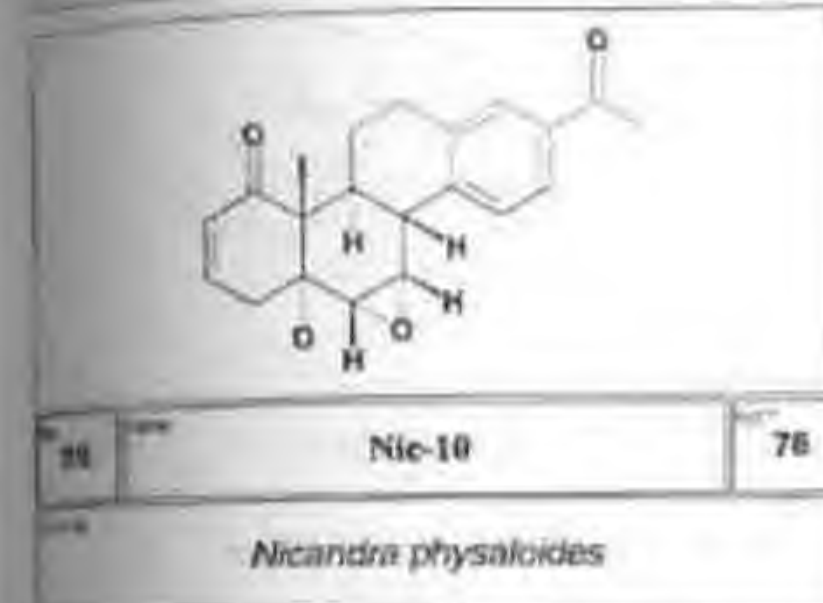
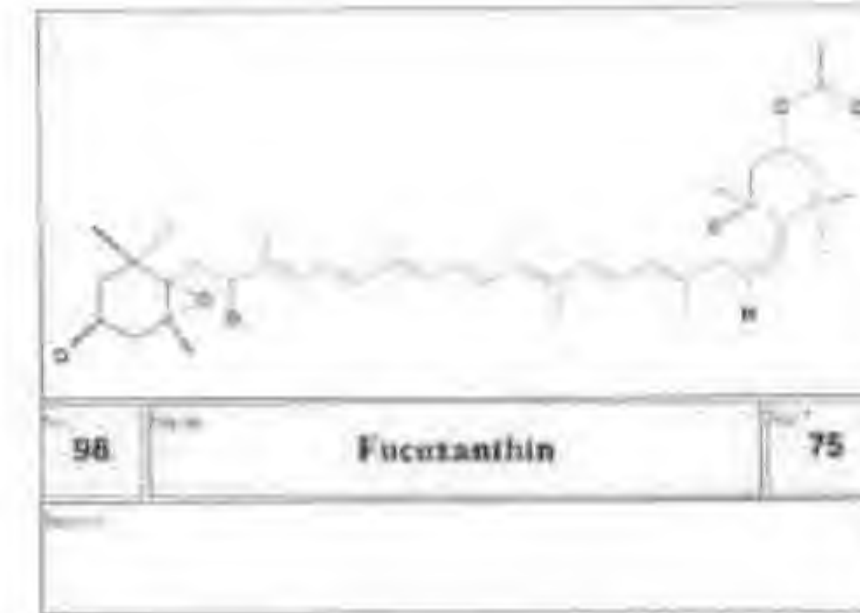
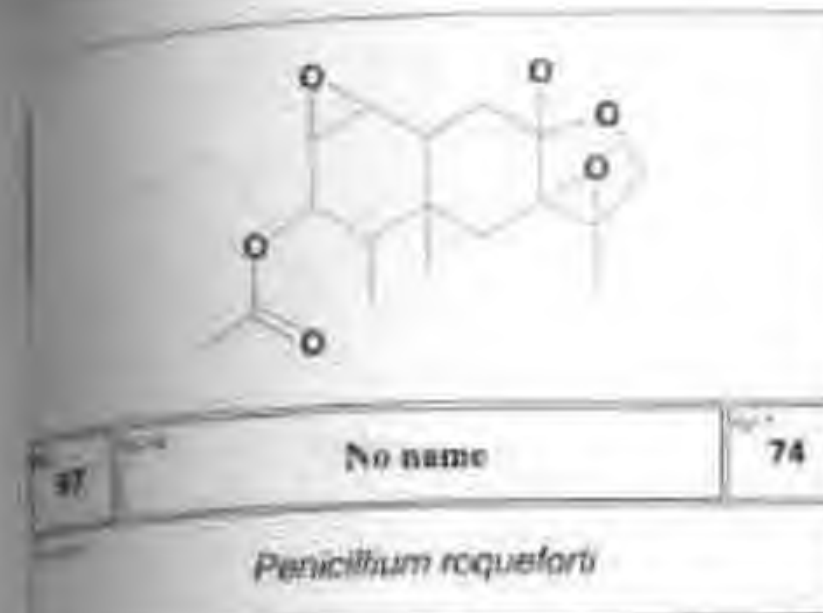
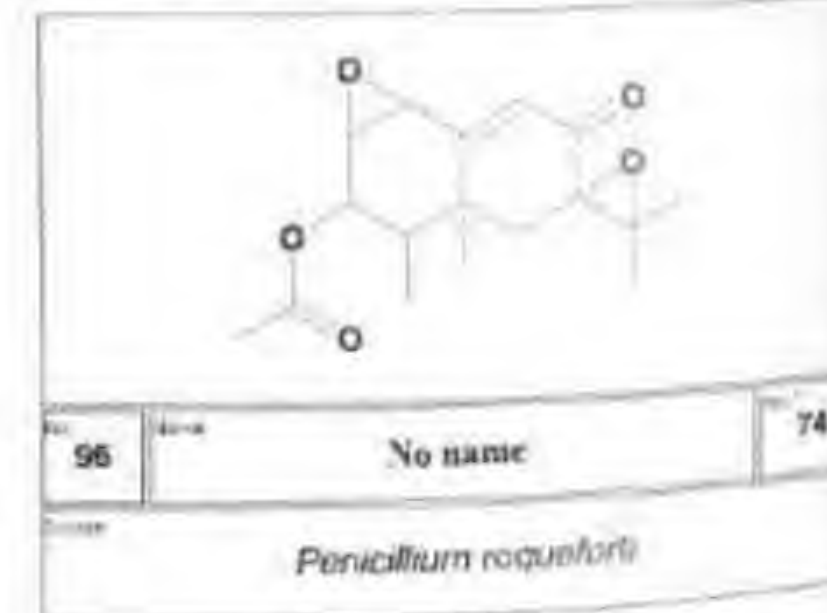
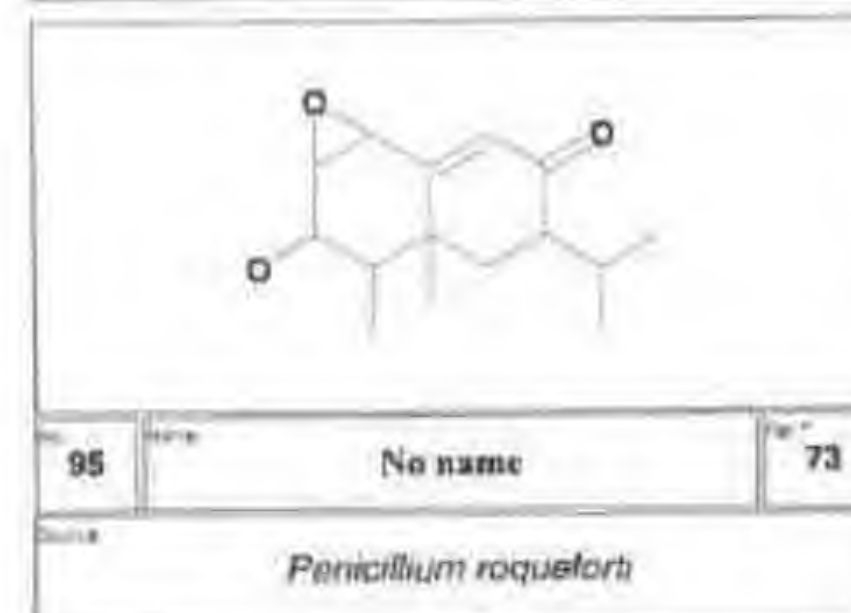
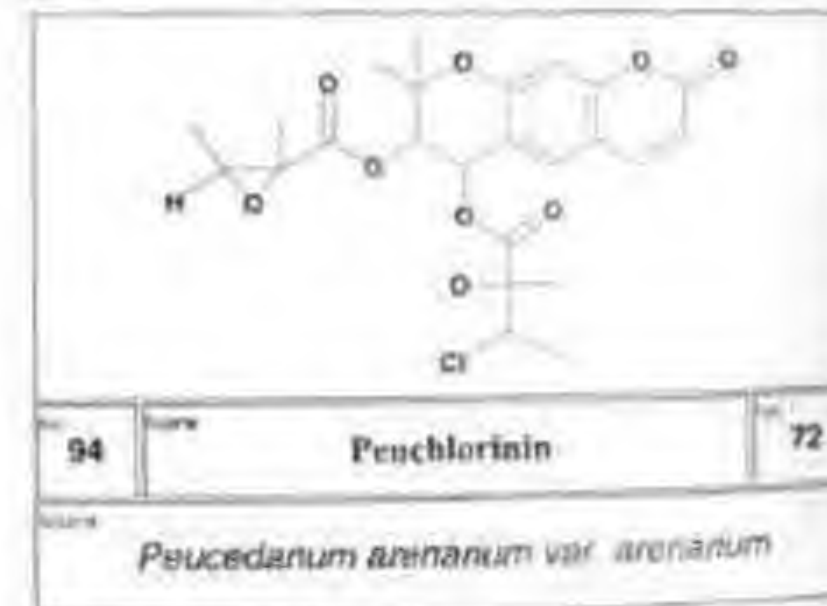
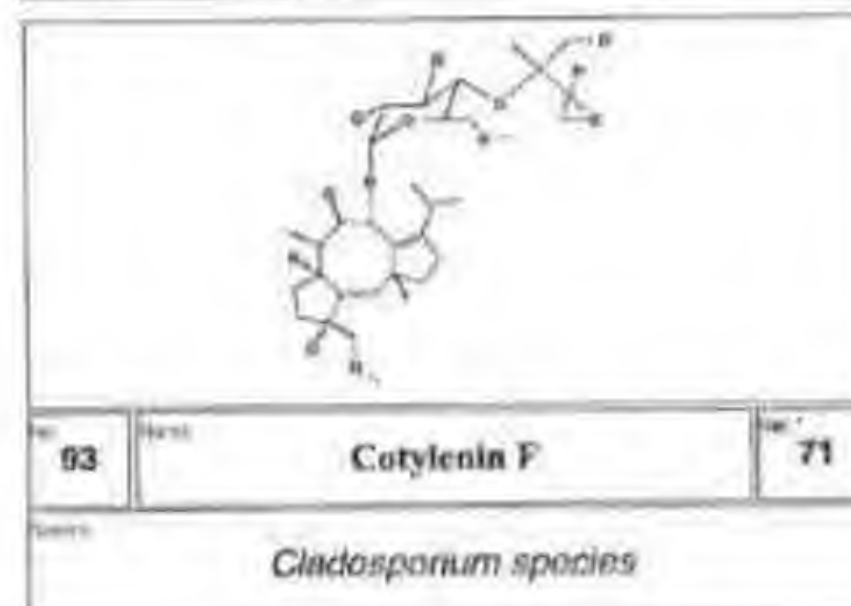
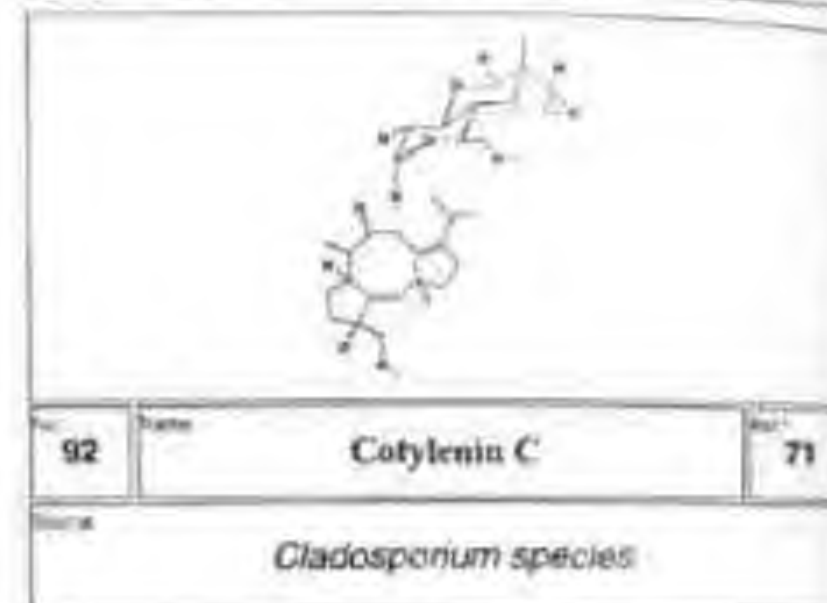
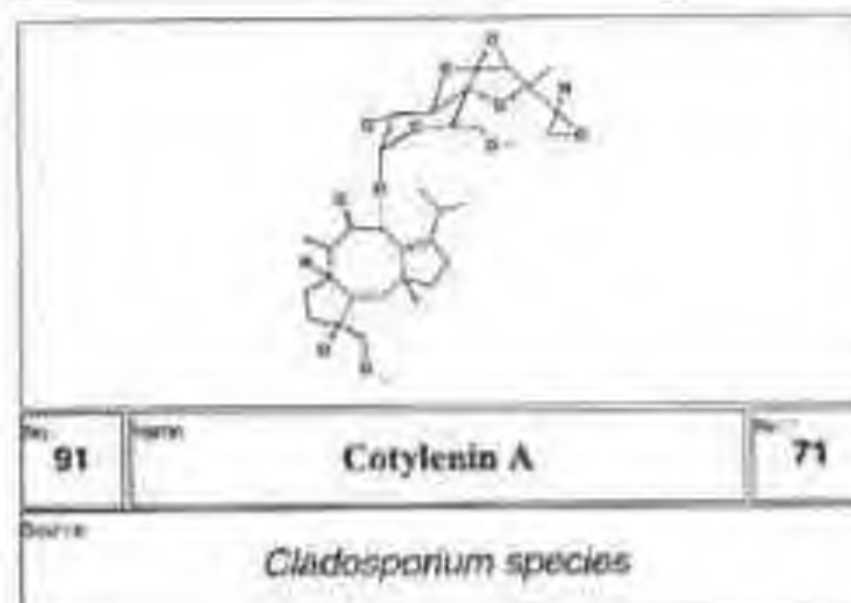
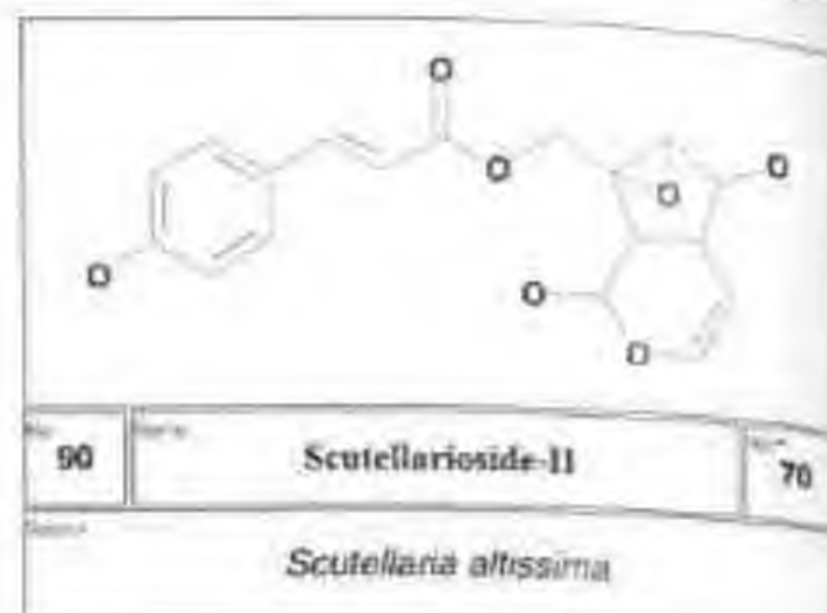
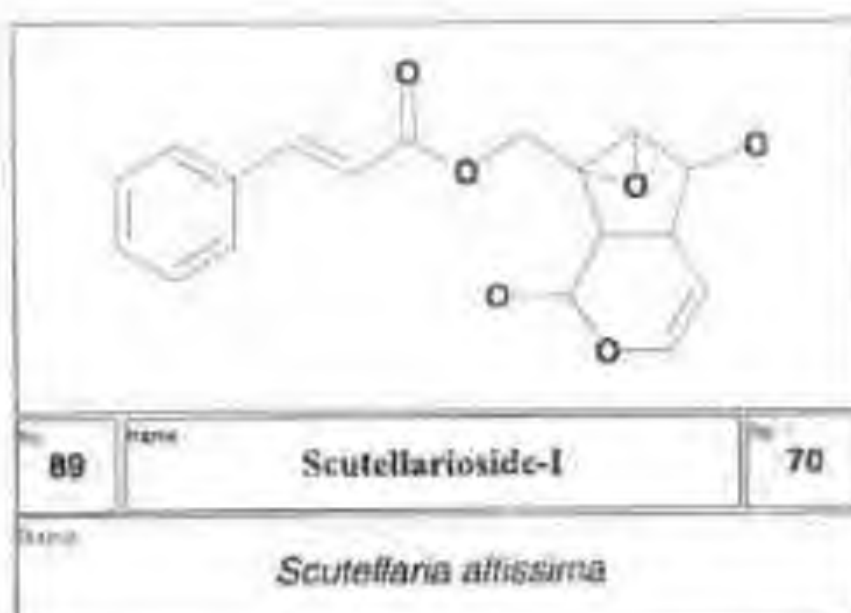
86 No name 68

Fusarium species



88 Aricol A 69

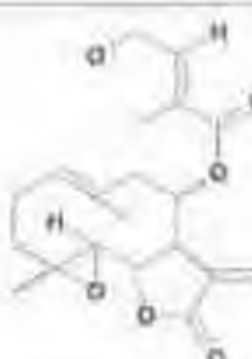
Laurinca species





105 Isocrotexoyde 78

Source:



107 Eupassopilin 80

Source:

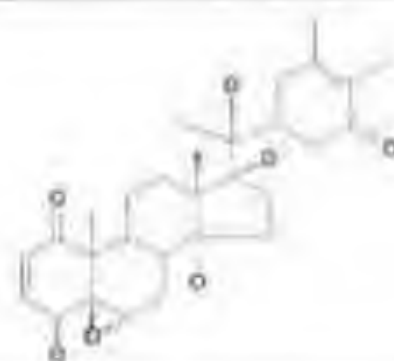
Eupatorium hyssopifolium



109 Eupassofilin 80

Source:

Eupatorium hyssopifolium



111 4beta-Hydroxywithanolide E 82

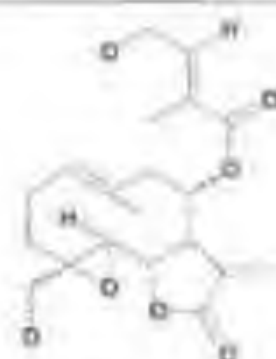
Source:



106 Isoponcimarín 79

Source:

Poncirus trifoliata



108 Eupassopin 80

Source:

Eupatorium hyssopifolium



110 No name 81

Source:

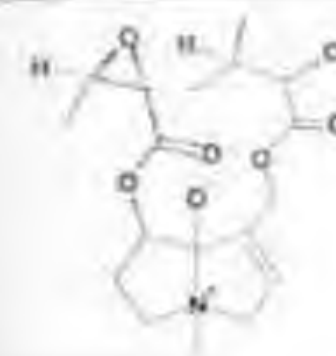
Cocclithus huxleyi



112 Pokalide 83

Source:

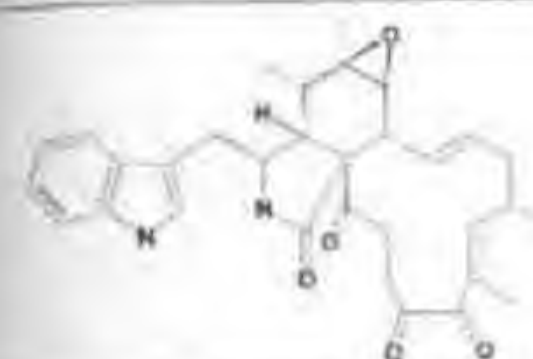
Sinularia abrupta



113 Fukinotixin 84

Source:

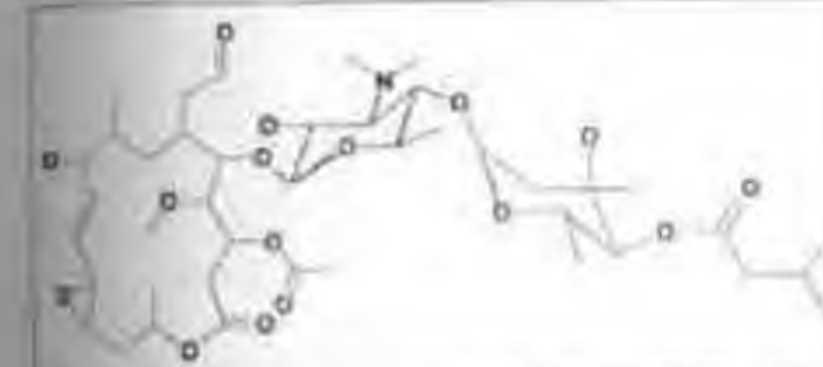
Pelasites japonicus



115 Chaetoglobosin C 88,89

Source:

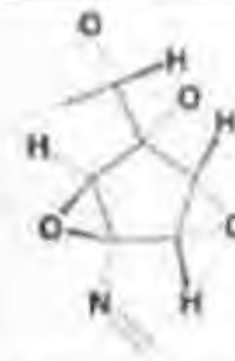
Chaetomium globosum



117 Maridomycin II 90

Source:

Streptomyces hygroscopicus



119 142B 92

Source:

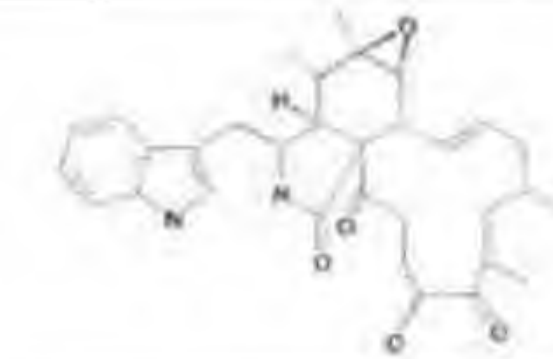
? *Trichoderma spacios*



114 Chaetoglobosin A 85-87

Source:

Chaetomium globosum



116 Chaetoglobosin F 88

Source:

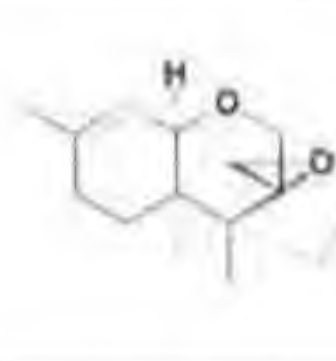
Chaetomium globosum



118 Maridomycin I 91

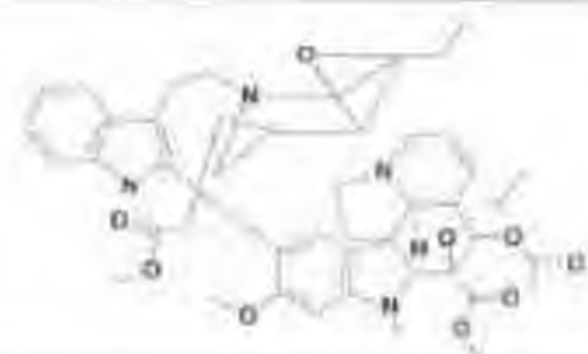
Source:

Streptomyces hygroscopicus



120 No name 93

Source:



121 Leurosine 94

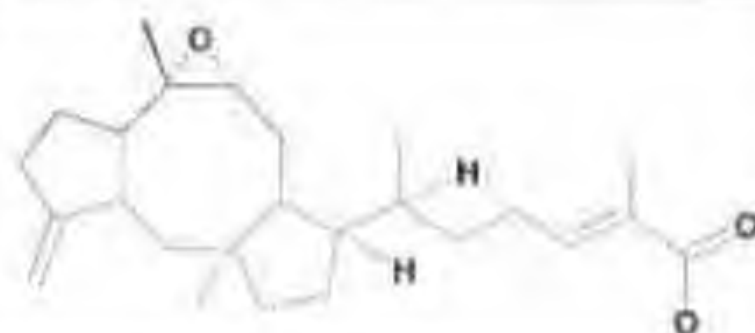
Source



123 No name 95

Source

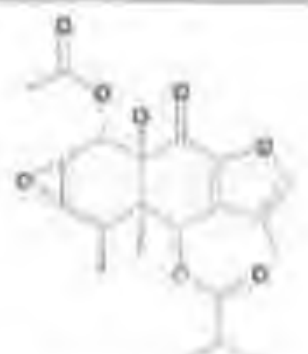
Senecio maunice



125 Ceralbic acid I 97

Source

Ceroplastes albolineatus



127 No name 95

Source

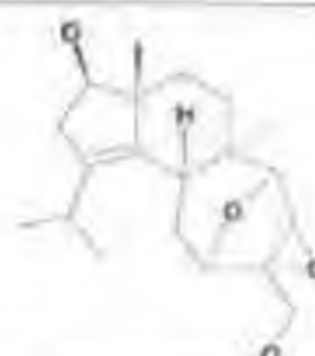
Senecio maunice



122 No name 96

Source

Senecio maunice



124 Cyafin A5 96

Source

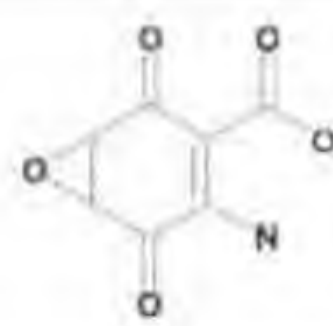
Cyathus africanus



126 No name 95

Source

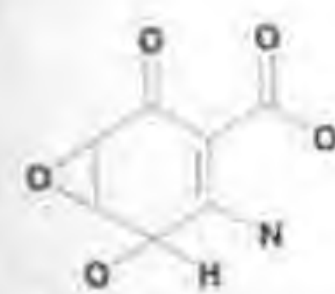
Senecio maunice



128 Enaminomycin A 98

Source

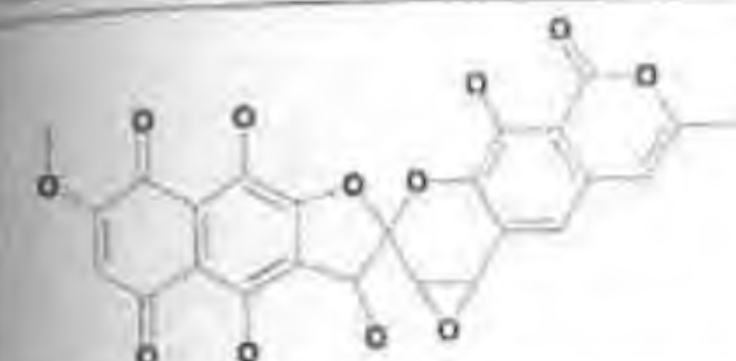
Streptomyces baamensis



129 Enaminomycin C 98

Source

Streptomyces baamensis



131 Griseorhodin A 99

Source

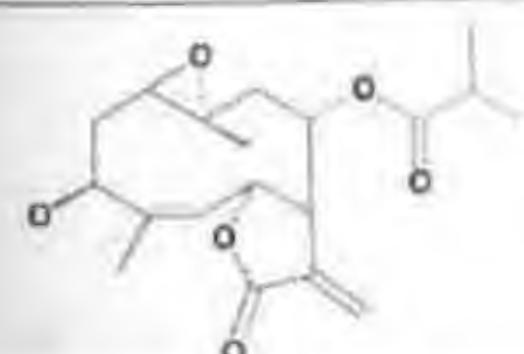
Streptomyces californicus



133 Isosarcophytoxide 101

Source

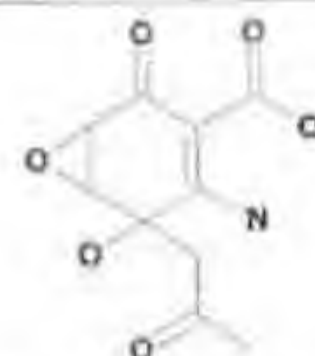
Sarcophyton soft coral



135 Deacetyviguestin 102

Source

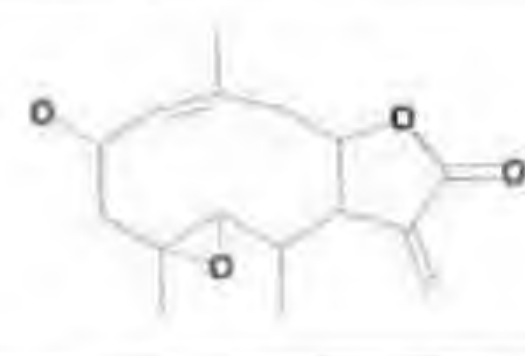
Viguiera stenoloba



130 Enaminomycin B 98

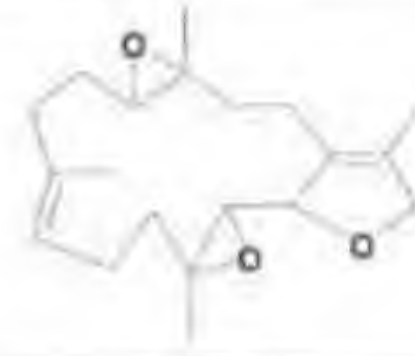
Source

Streptomyces baamensis



132 Bailleyin 100

Source



134 No name 101

Source

Sarcophyton soft coral

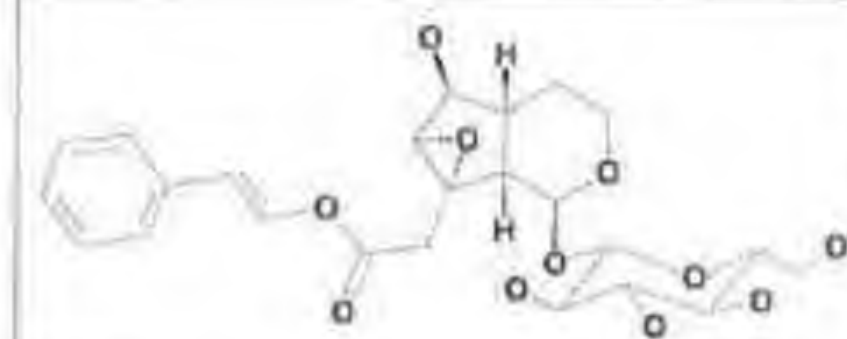


136 Viguestin 102

Source

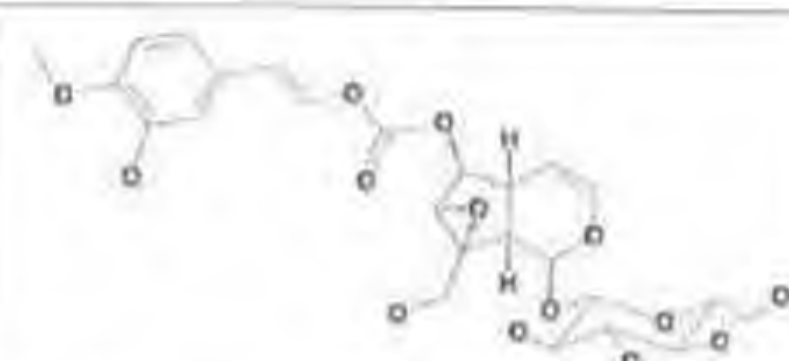


137 Tifruticin 102



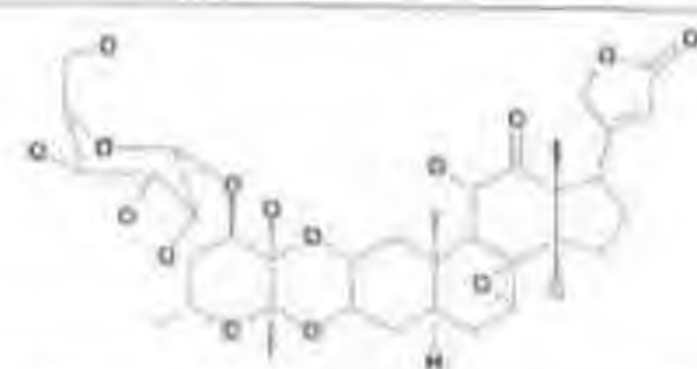
139 Globularidin 103

Globularia allypum



141 Minecoside 103

Veronica officinalis



143 Syriocide 104

Asclepias syriaca



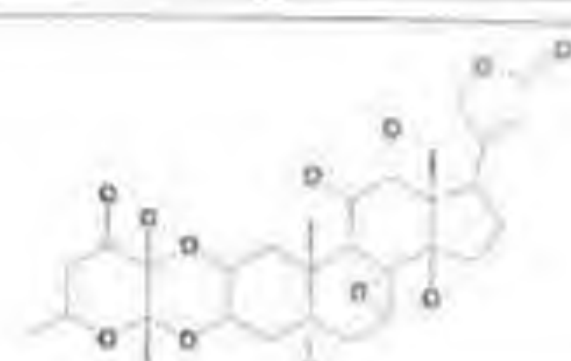
138 Veronicoside 103

Veronica officinalis



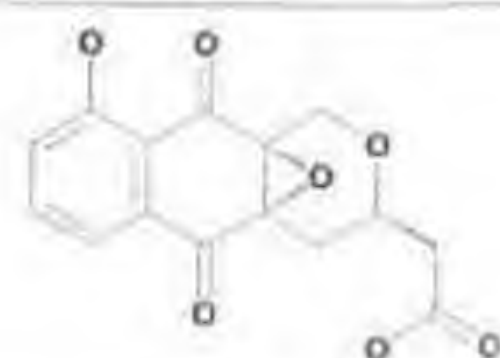
140 Verminoside 103

Veronica officinalis



142 Syriobioside 104

Asclepias syriaca



144 Nanaomycin E 105

Streptomyces rosa

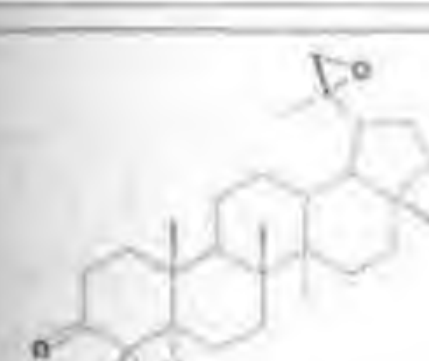


145 Nocamycin 106



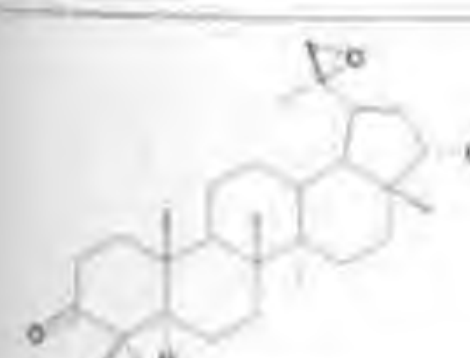
147 No name 108

Bishovia boliviensis



149 No name 110

Flourensia heterolepis



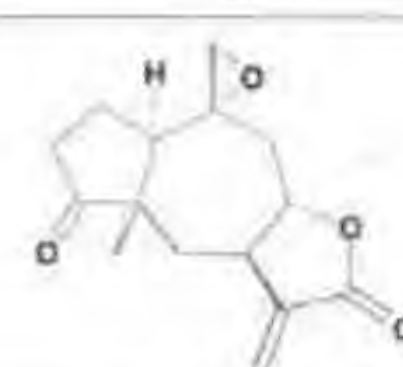
151 No name 110

Flourensia heterolepis



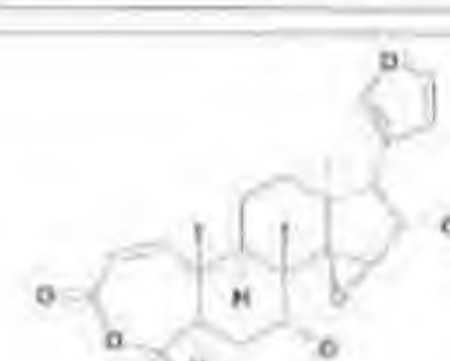
146 Piperoxide 107

Piper species



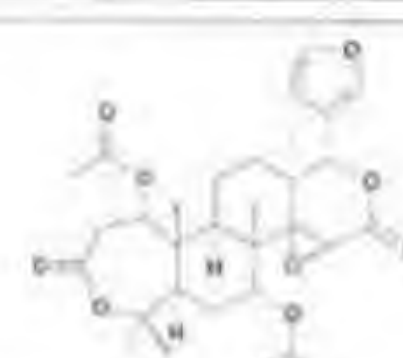
148 Pulicariolid 109

Pulicaria crispata



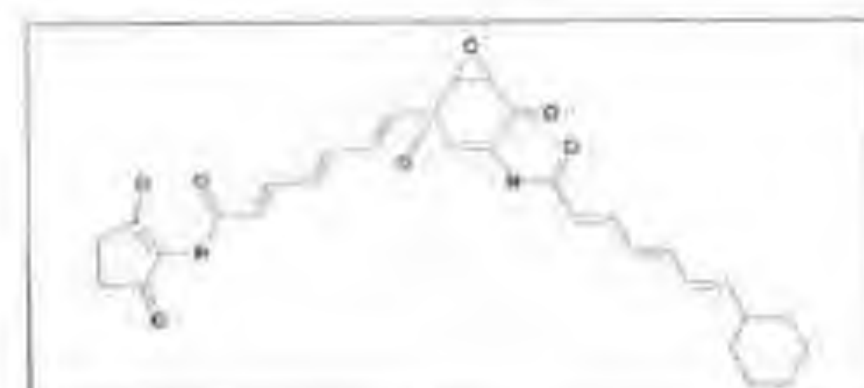
150 Tricoccine S22 111

Cneorum tricoccon



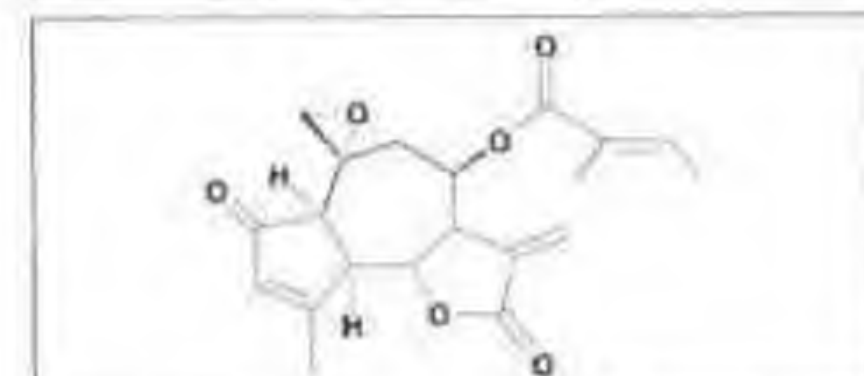
152 Tricoccine S32 111

Cneorum tricoccon



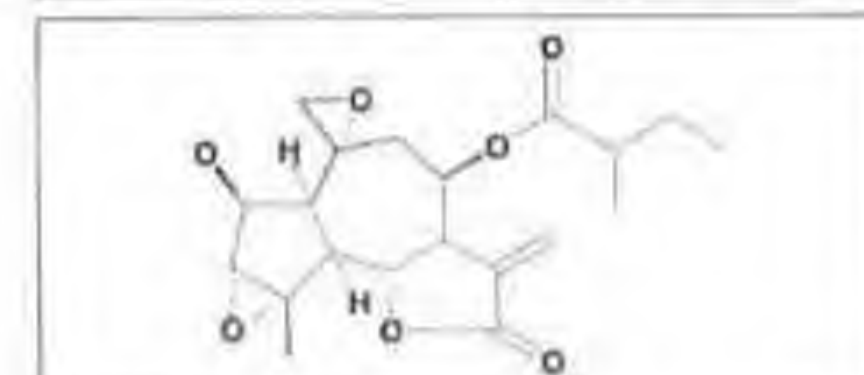
153 Name **Asukamycin** 112

Source *Streptomyces nodosus*



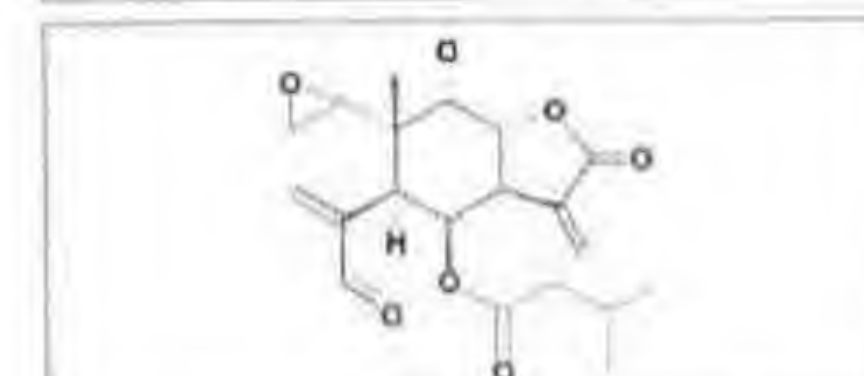
155 Name **Eupasessifolid A** 114

Source *Eupatorium sessilifolium*



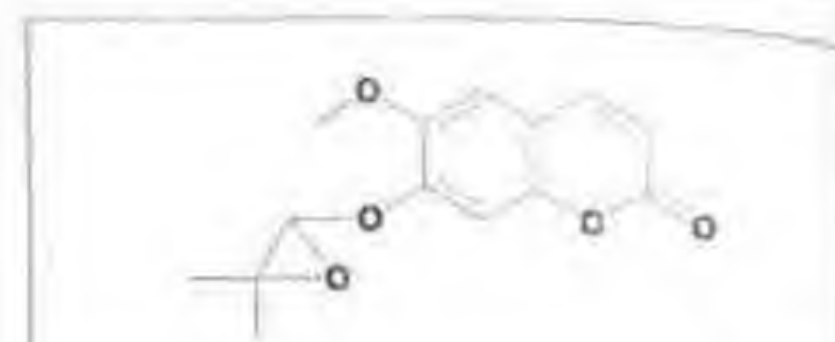
157 Name **No name** 116

Source *Eupatorium anomalum*



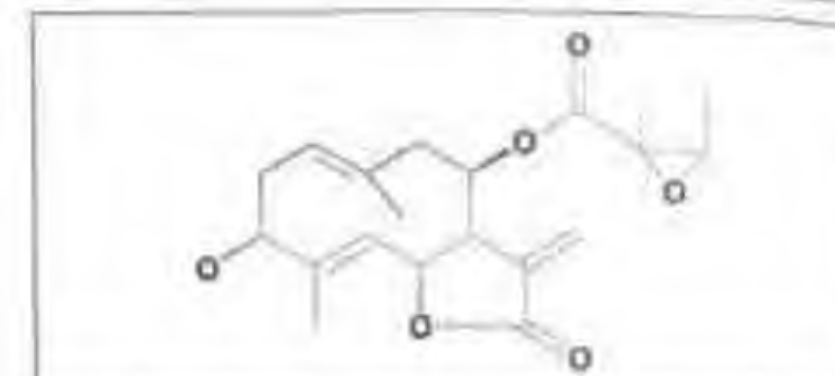
159 Name **No name** 117

Source *Zinnia acerosa*



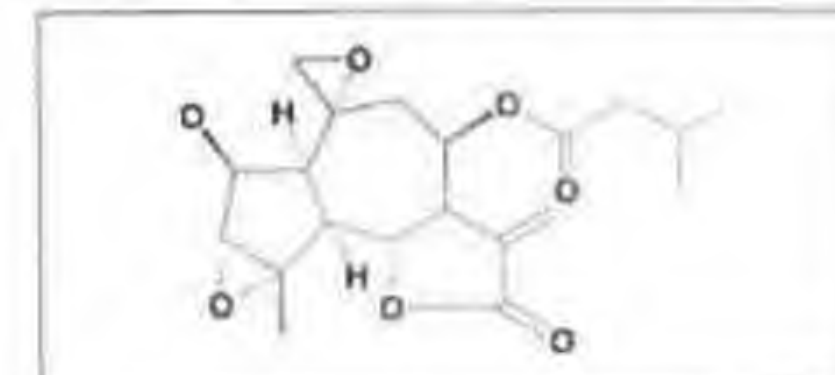
154 Name **No name** 113

Source *Conyza obscura*



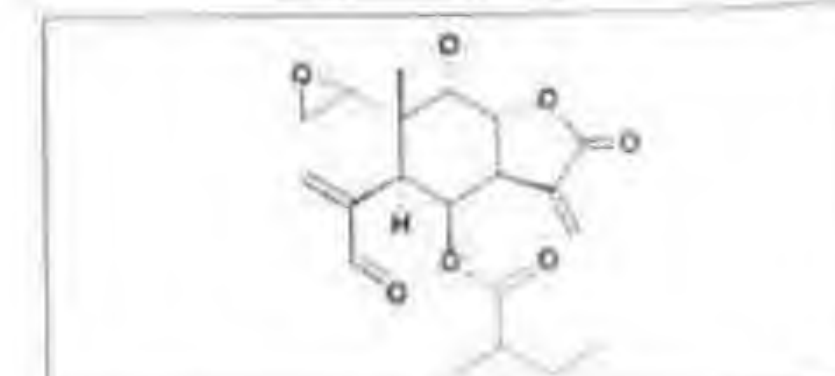
156 Name **Ursiniolide C** 115

Source *Ursinia anthemoides*



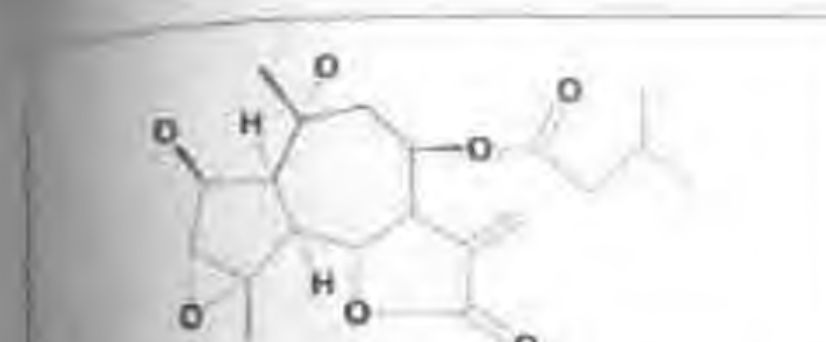
158 Name **No name** 116

Source *Eupatorium anomalum*



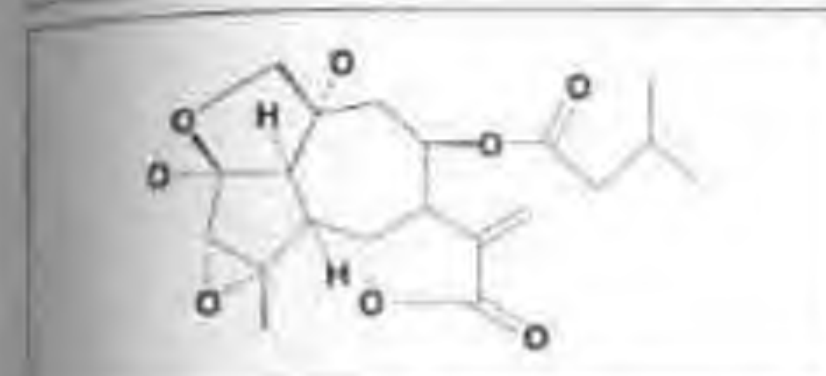
160 Name **No name** 117

Source *Zinnia acerosa*



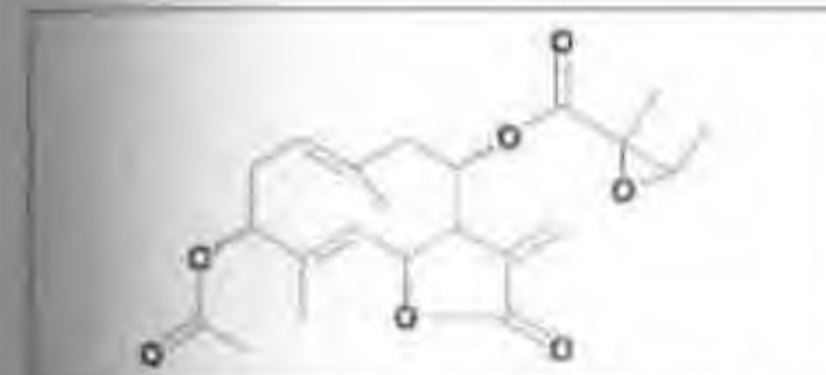
161 Name **No name** 116

Source *Eupatorium anomalum*



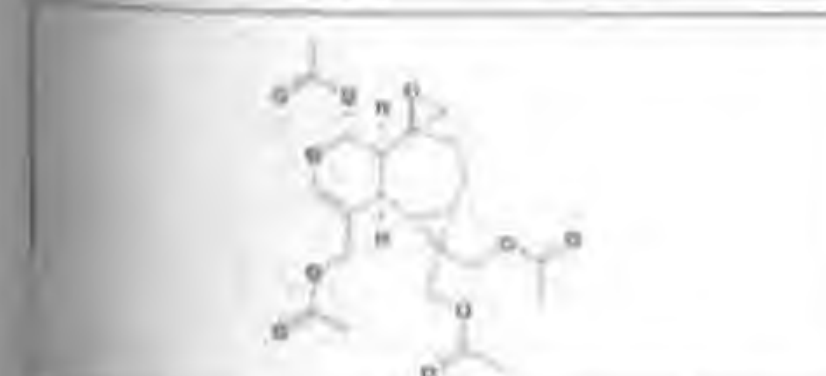
163 Name **No name** 116

Source *Eupatorium anomalum*



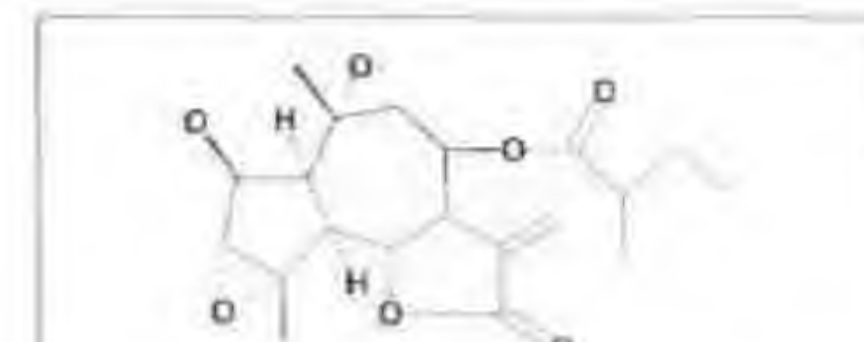
165 Name **Ursiniolide A** 118

Source *Ursinia anthemoides*



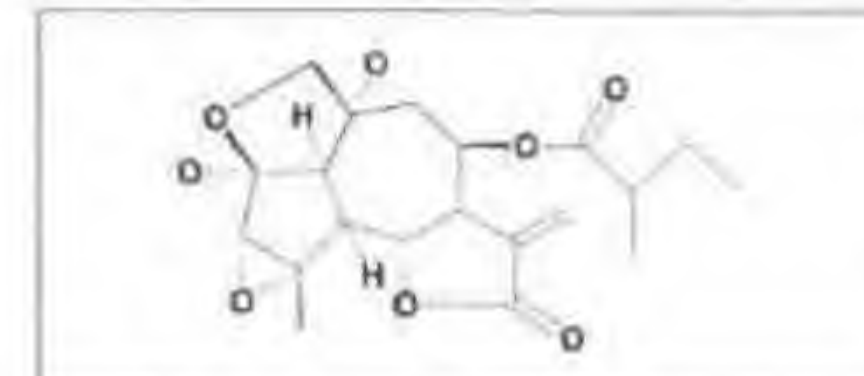
167 Name **Plagiochiline D** 120

Source *Plagiochila asplenoides*



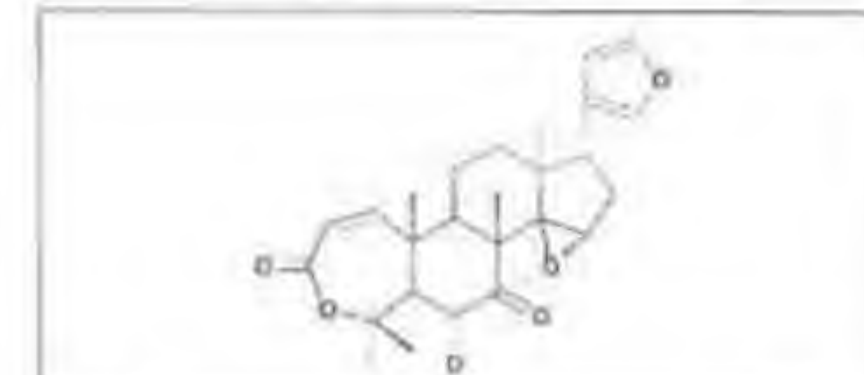
162 Name **No name** 116

Source *Eupatorium anomalum*, *E. mohri*



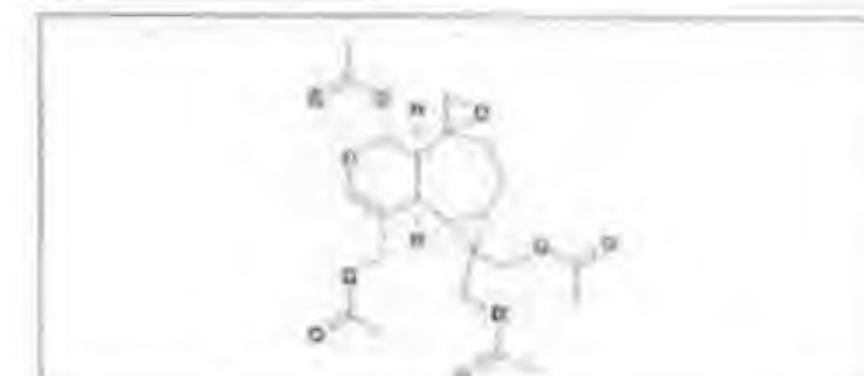
164 Name **No name** 116

Source *Eupatorium anomalum*, *E. mohri*



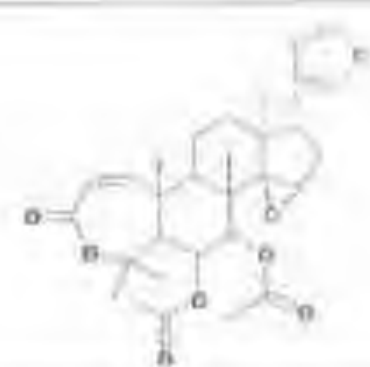
166 Name **Surenone** 119

Source *Toona sureni*



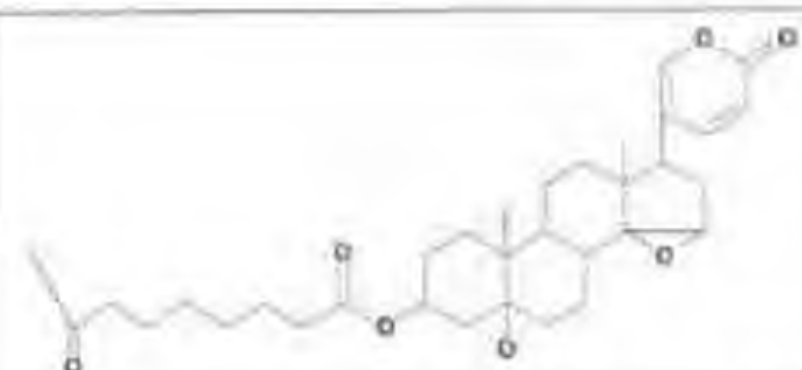
168 Name **Plagiochiline E** 120

Source *Plagiochila asplenoides*



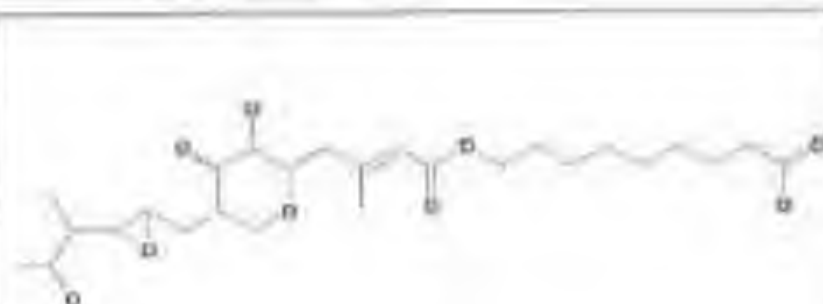
169 Surenin 119

Toona sureni



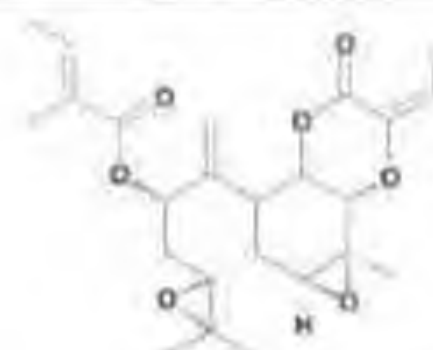
171 No name 121

Bufo marinus



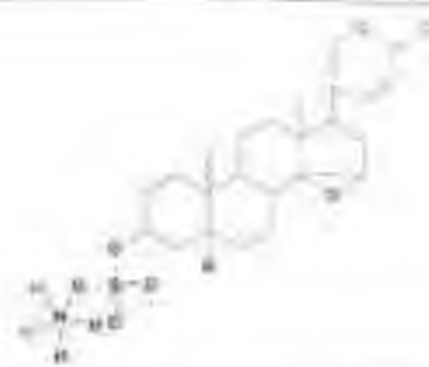
173 Pseudomonic Acid A 123

Pseudomonas fluorescens



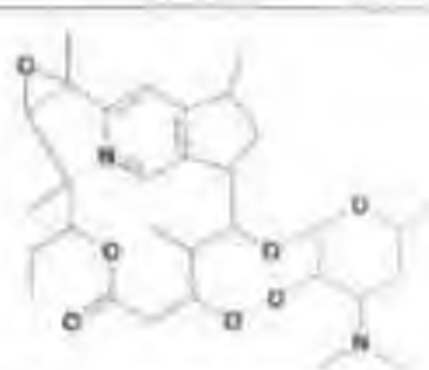
175 No name 124

Senecio oxyodontus



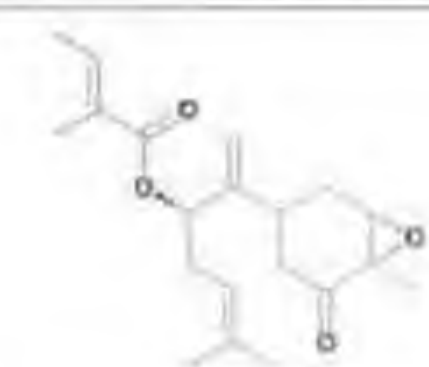
170 No name 121

Bufo marinus



172 Sch 23831 122

Micromonospora rosana



174 No name 124

Senecio oxyodontus



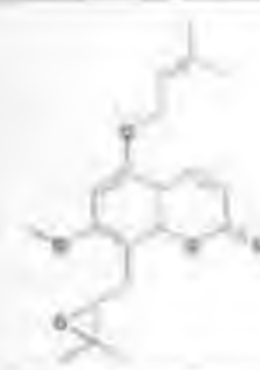
176 No name 124

Senecio oxyodontus



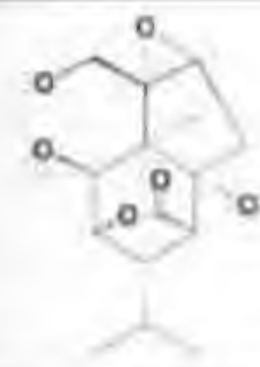
177 Physalin F 125

Physalis angusta p. lancifolia



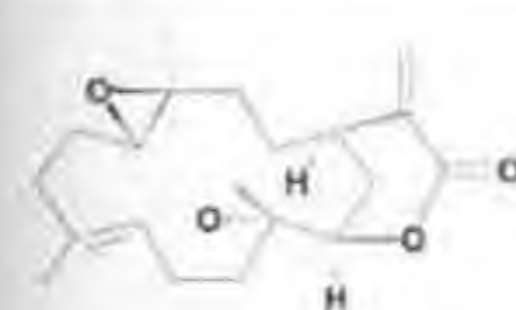
179 Sesebrin 126

Seseli sibiricum



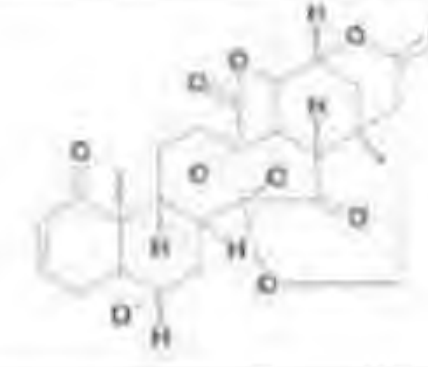
181 Amoenin 128

Dendrobium amoenum



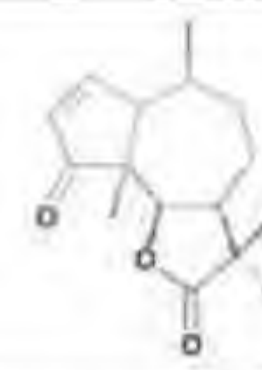
183 Flexibilide 130

Simulana foetida



178 Physalin J 125

Physalis angusta p. lancifolia



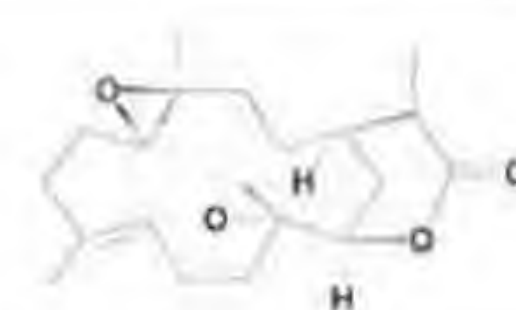
180 Stramonin-B 127

Parthenium tomentosum



182 Epoxydilophone 129

Dilophus prolifans



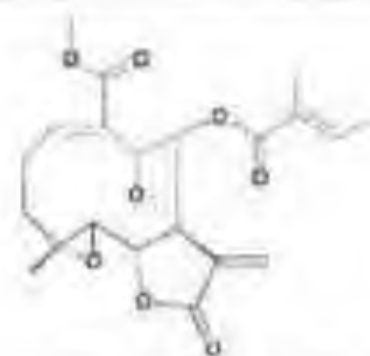
184 Dihydroflexibilide 130

Simulana foetida



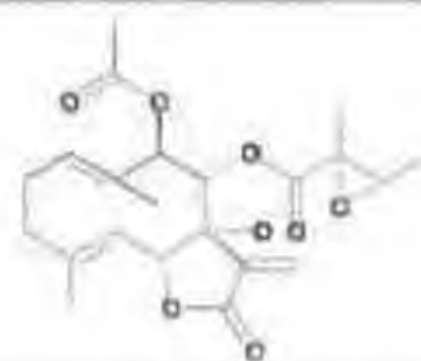
185 Name **Teucin H3** 131

Source *Teucrium hyrcanicum*



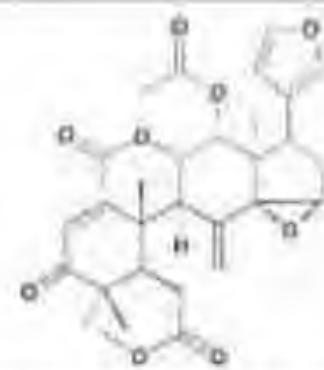
187 Name **Longipilin** 133

Source *Melampodium longipium*



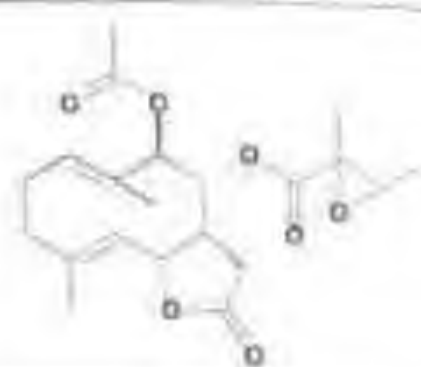
189 Name **No name** 132

Source *Montanoa pteropoda*



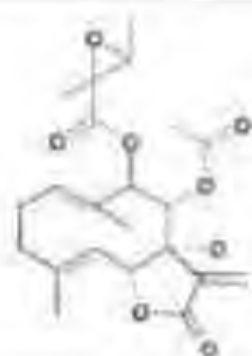
191 Name **Teonacilin** 135

Source *Toona ciliata*



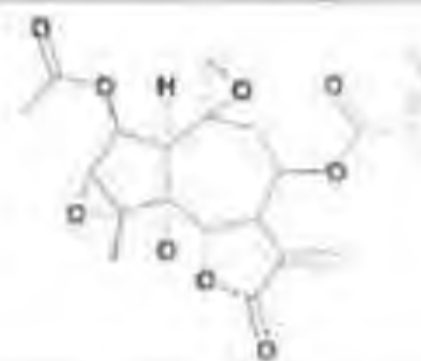
186 Name **No name** 132

Source *Montanoa pteropoda*



188 Name **No name** 132

Source *Montanoa pteropoda*



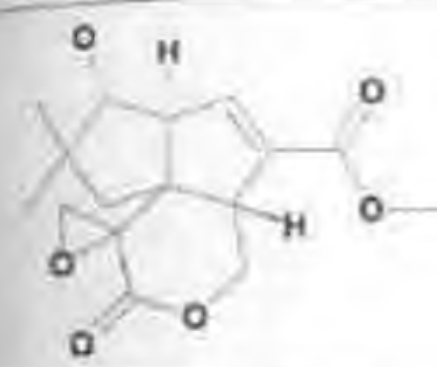
190 Name **No name** 134

Source *Eupatorium rotundifolium*



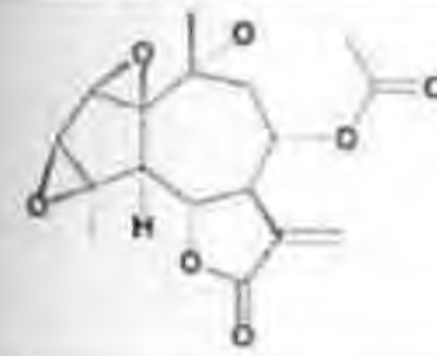
192 Name **6-Acetoxytoonacilin** 135

Source *Toona ciliata*



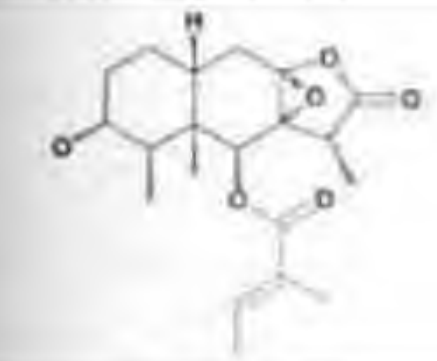
193 Name **Pentalenolactone II** 136

Source *Streptomyces echinoruber*



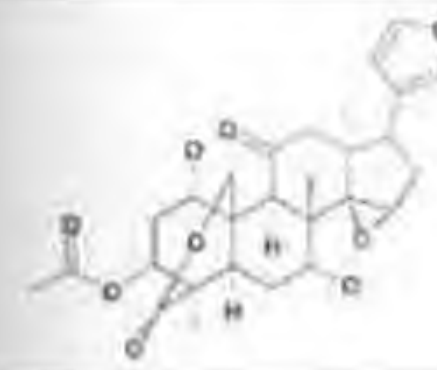
195 Name **Yomogiartemin** 138

Source *Artemisia feddei*



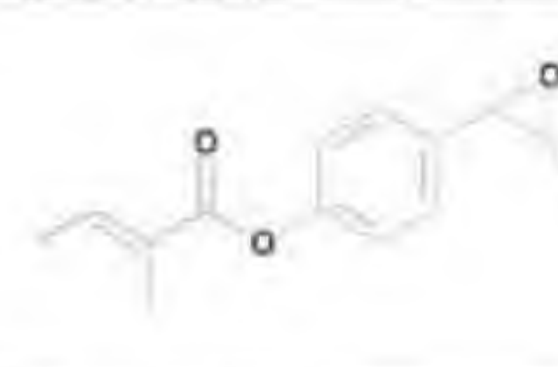
197 Name **No name** 140

Source *Senecio species*



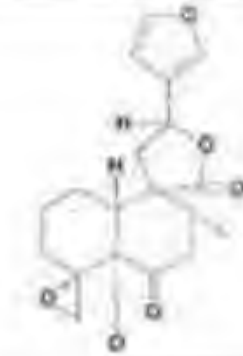
199 Name **Amoorastatin** 142

Source *Aphanamix grandifolia*



194 Name **No name** 137

Source *Ophryosporus angustifolius*



196 Name **Gnaphalin** 139

Source *Teucrium gnaphalodes*



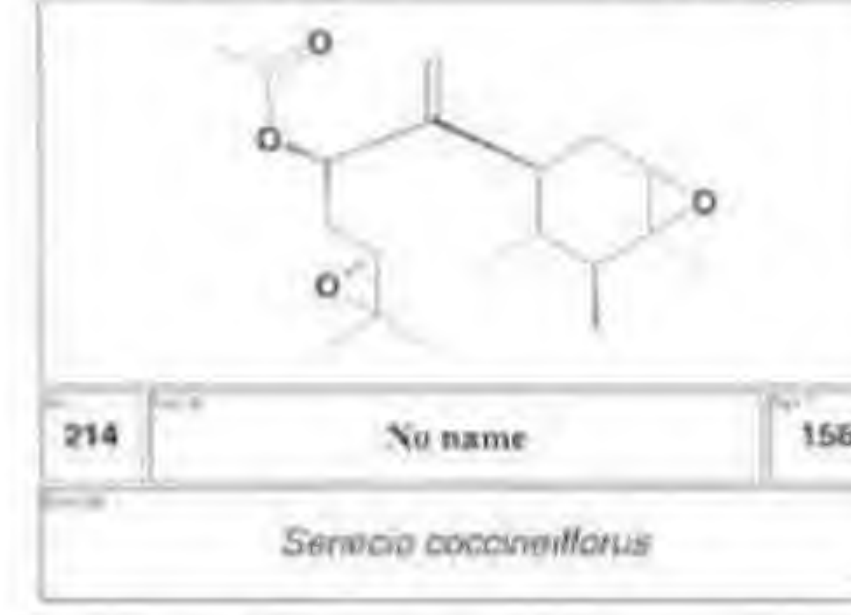
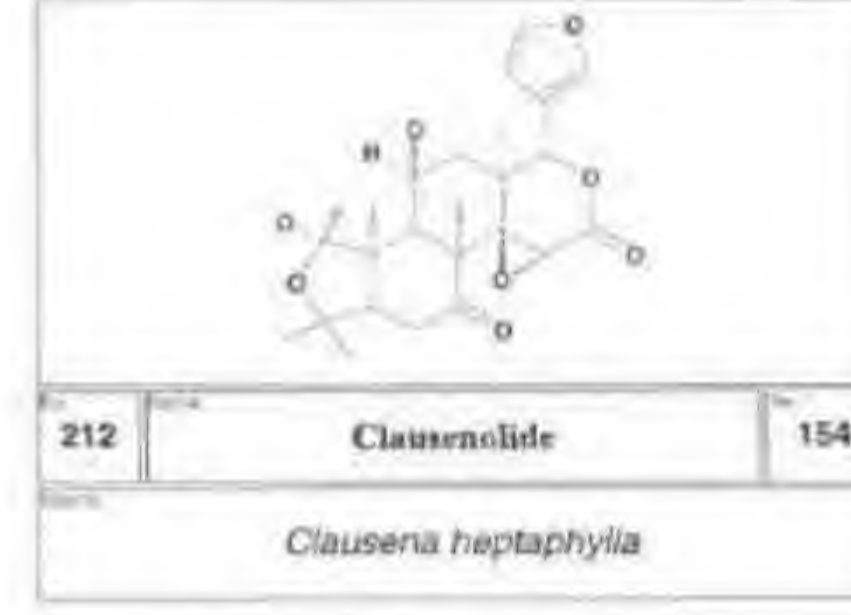
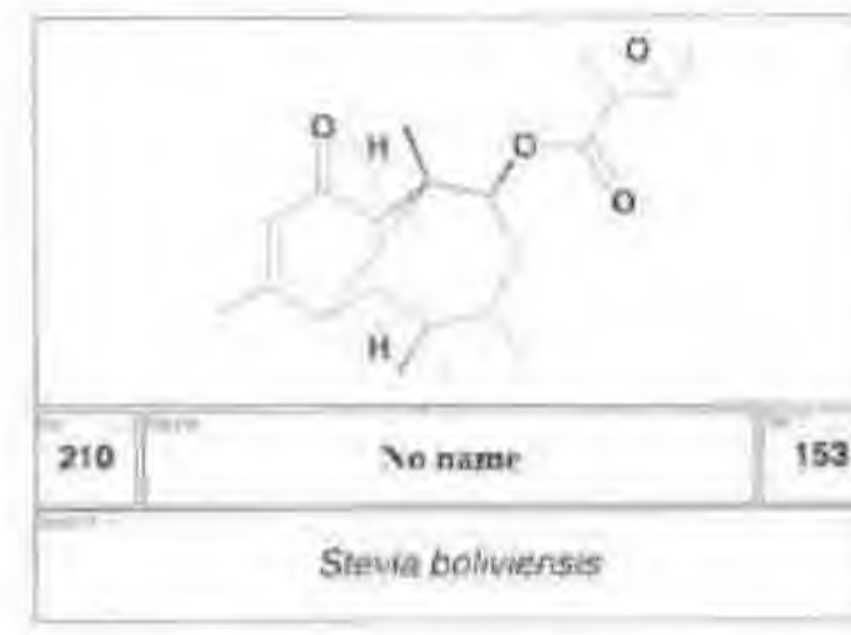
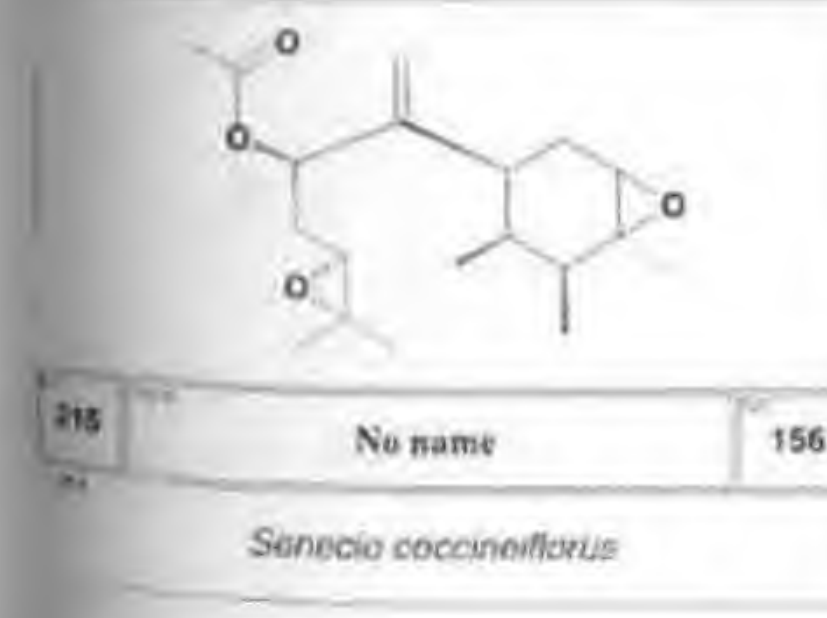
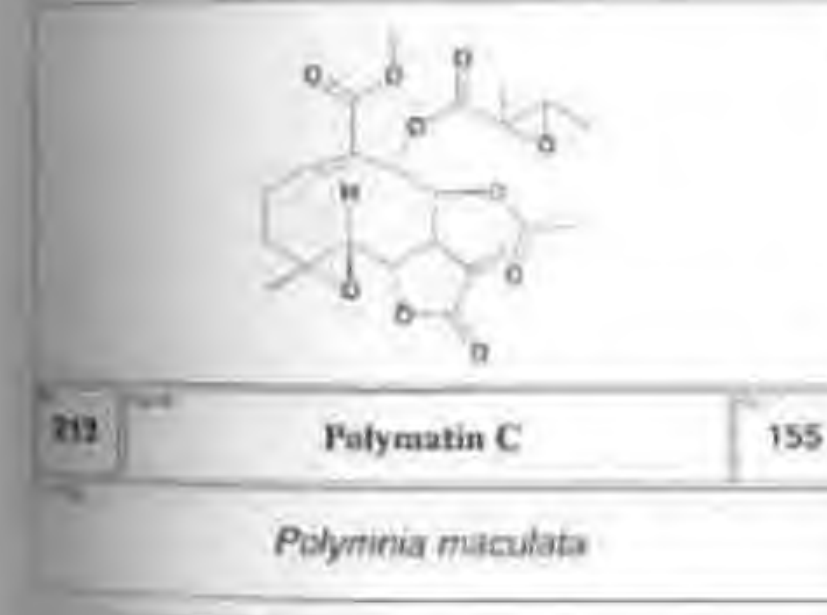
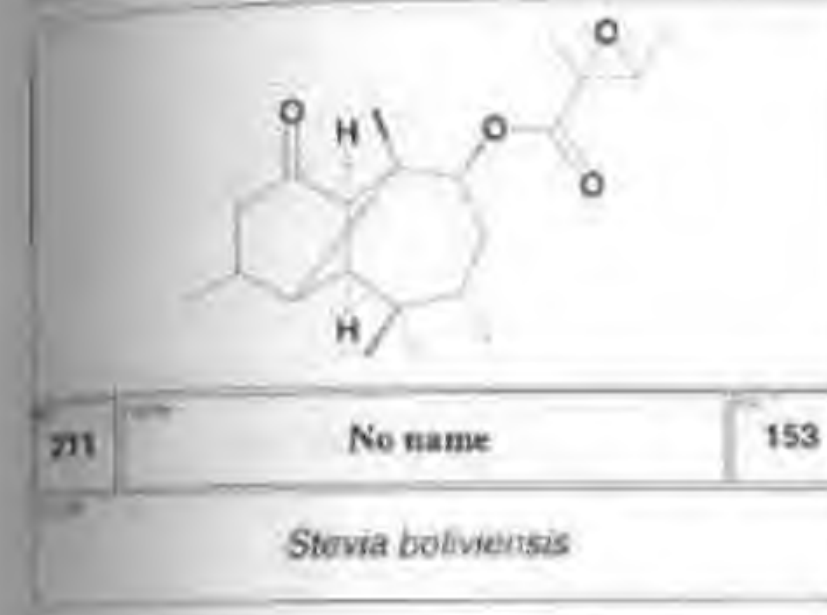
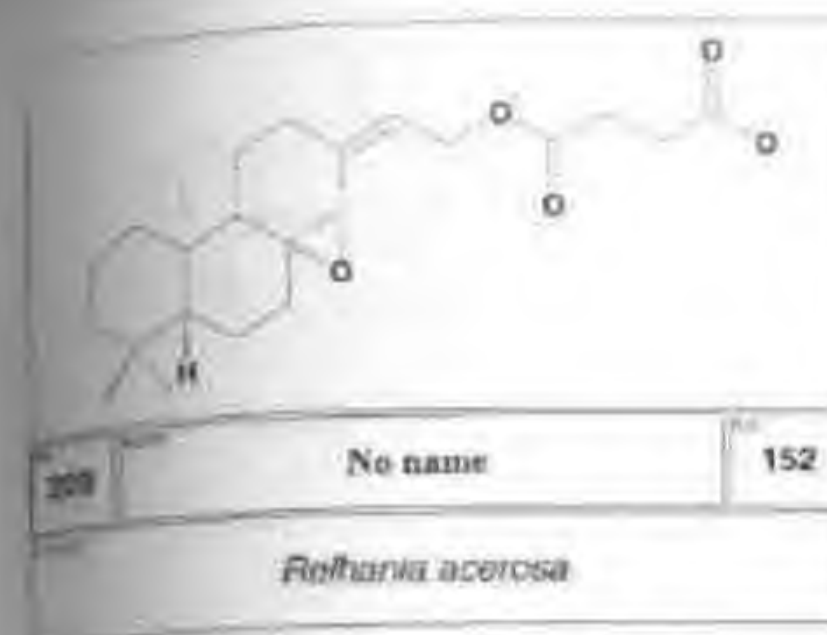
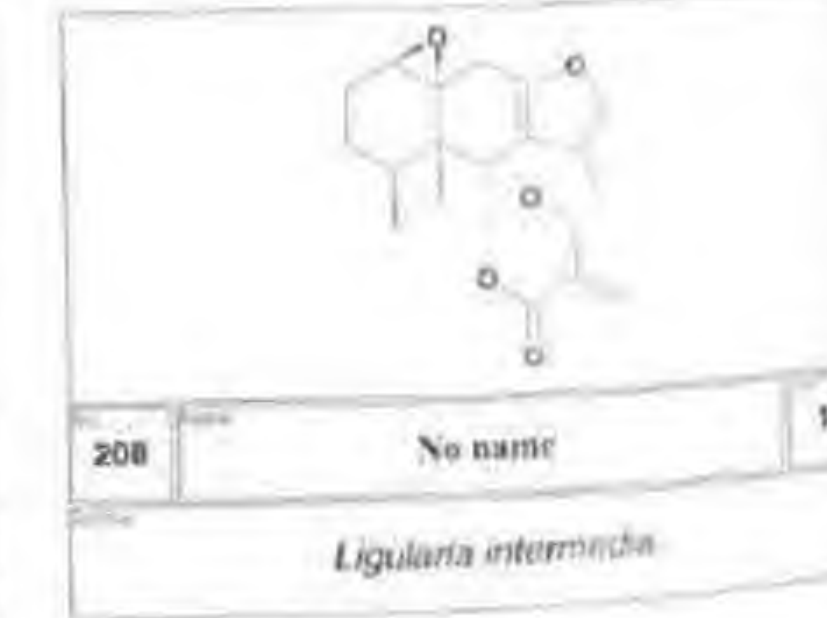
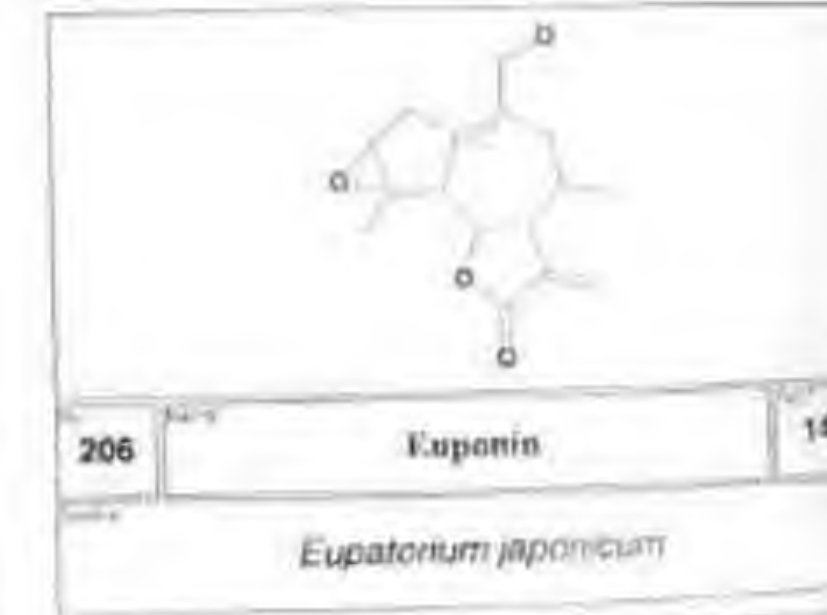
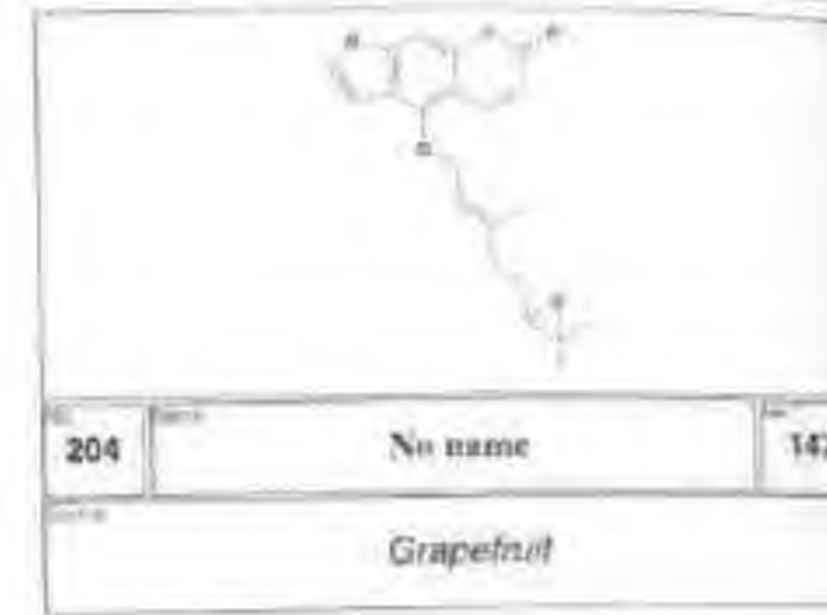
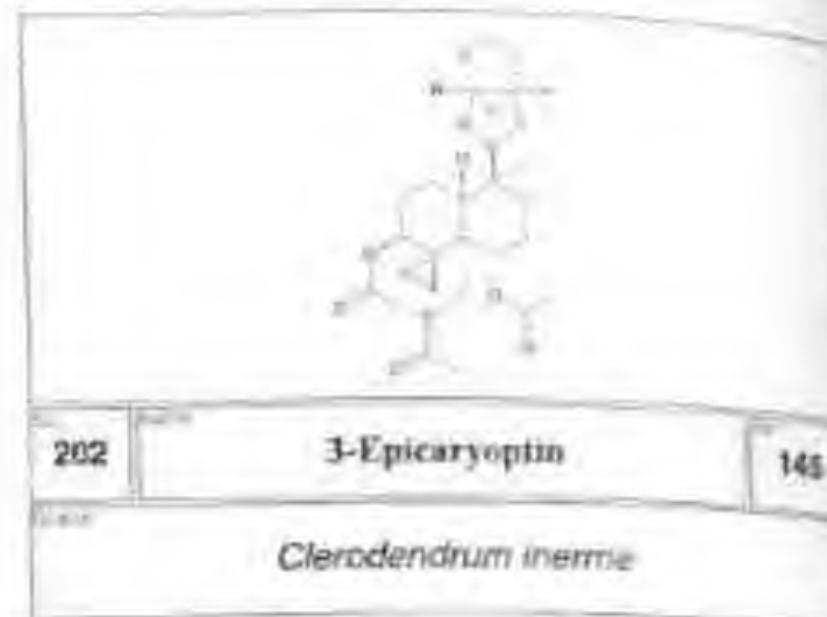
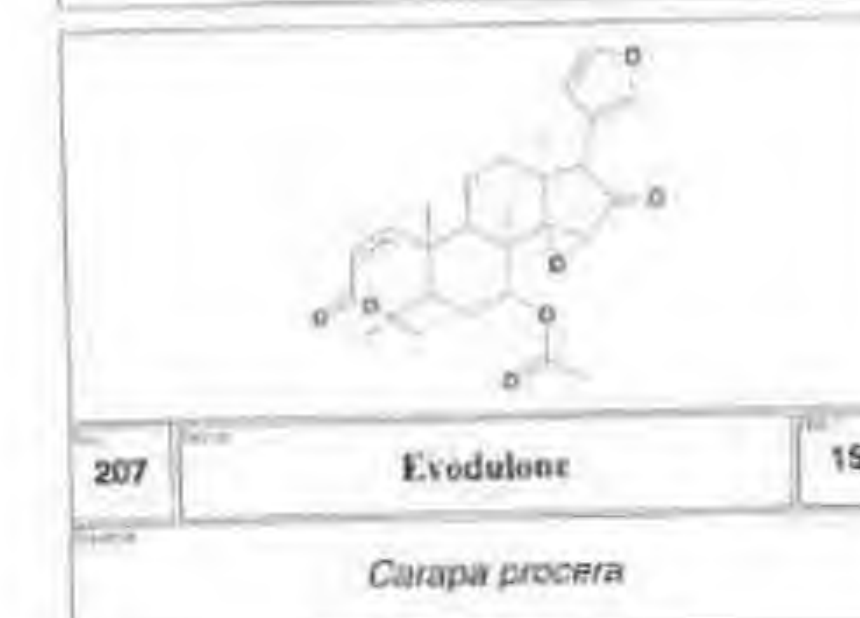
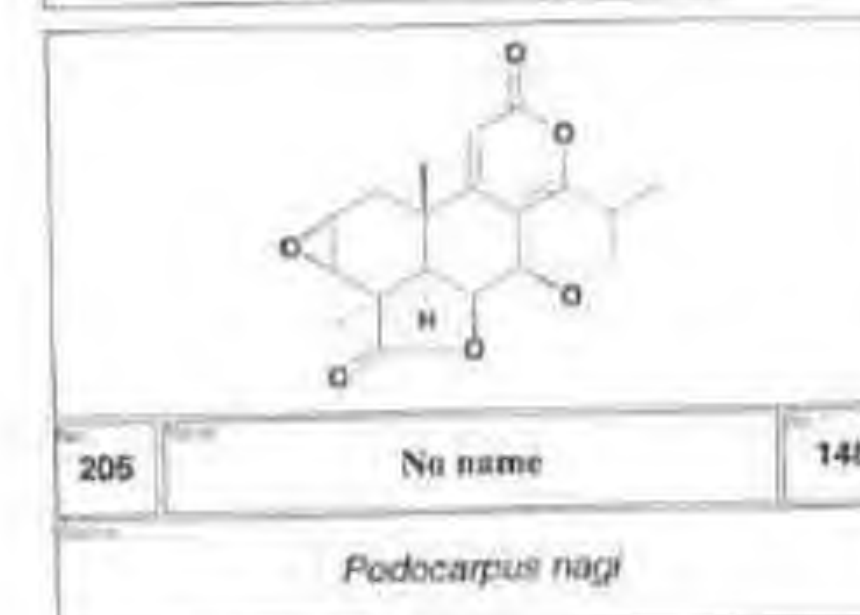
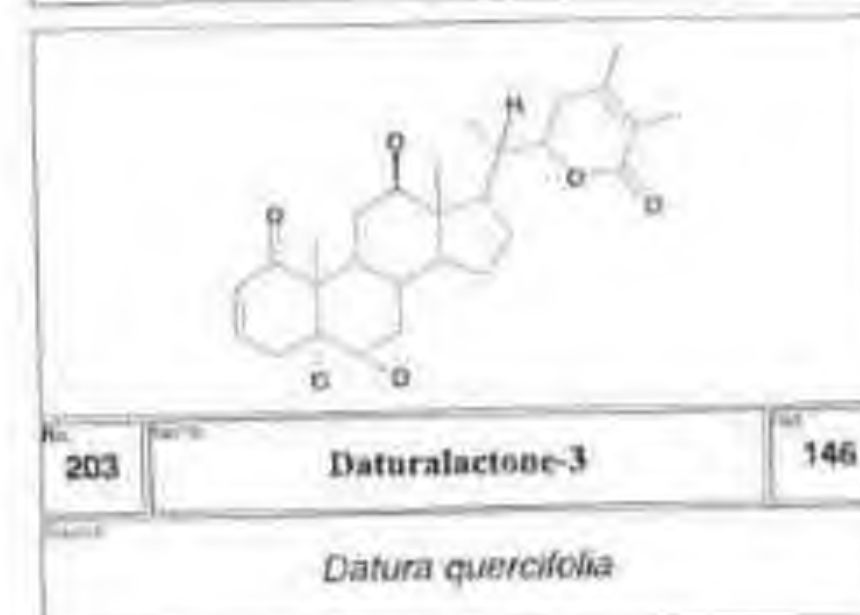
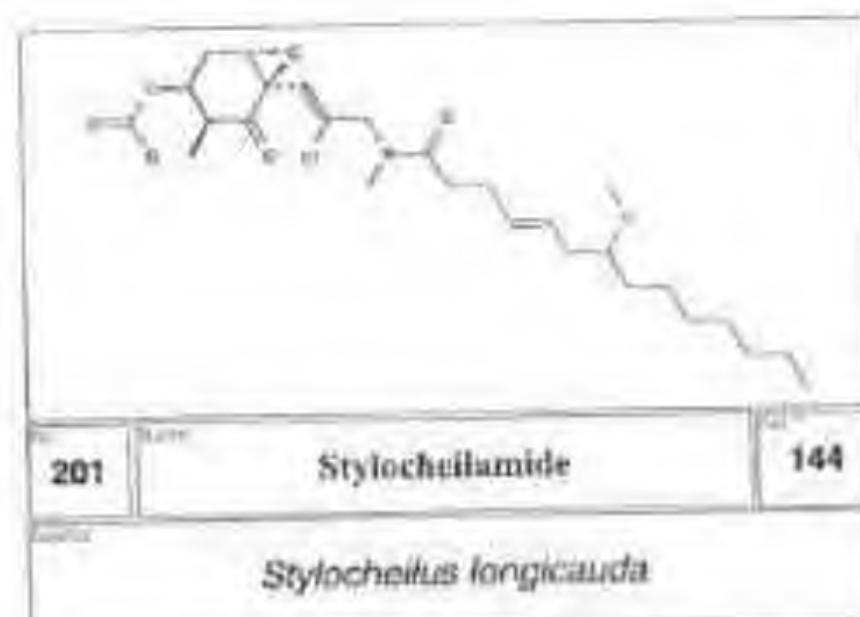
198 Name **Gnaphalidin** 141

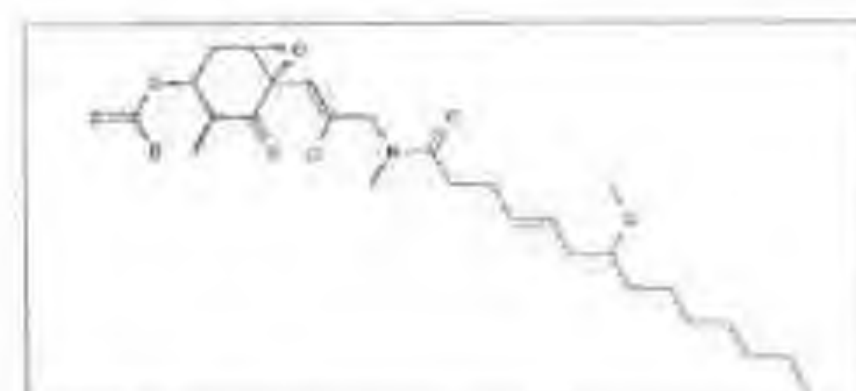
Source *Teucrium gnaphalodes*



200 Name **No name** 143

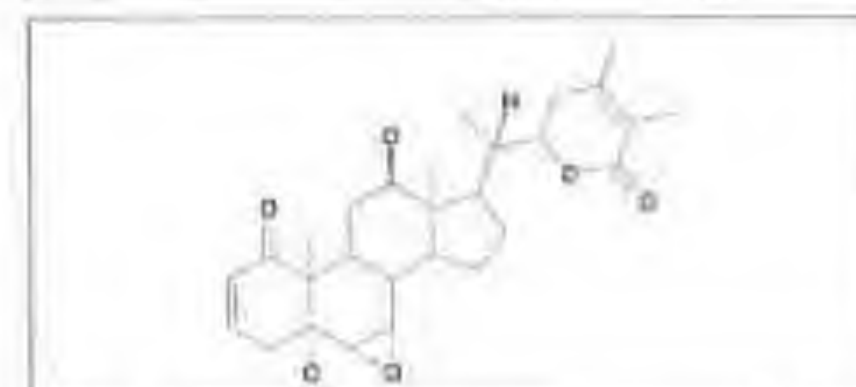
Source *Bulo americanus*





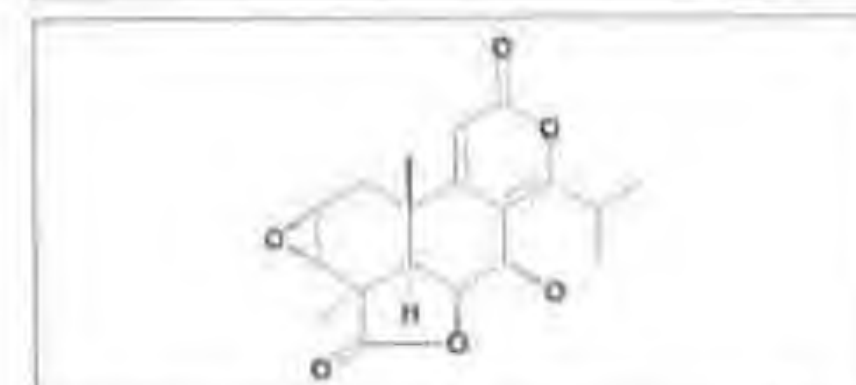
201 Stylocheilamide 144

Stylocheilus longicauda



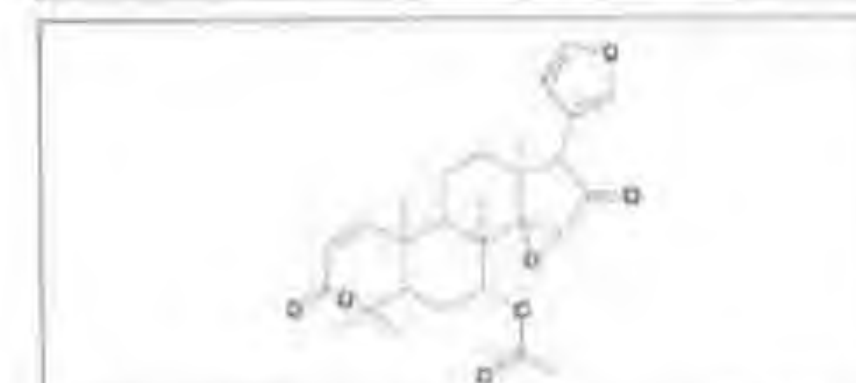
203 Daturalactone-3 146

Datura quercifolia



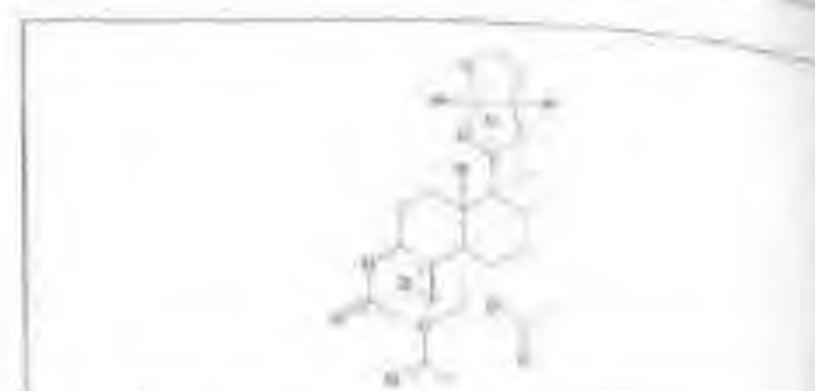
205 No name 148

Podocarpus nagi



207 Evodulone 150

Carapa procera



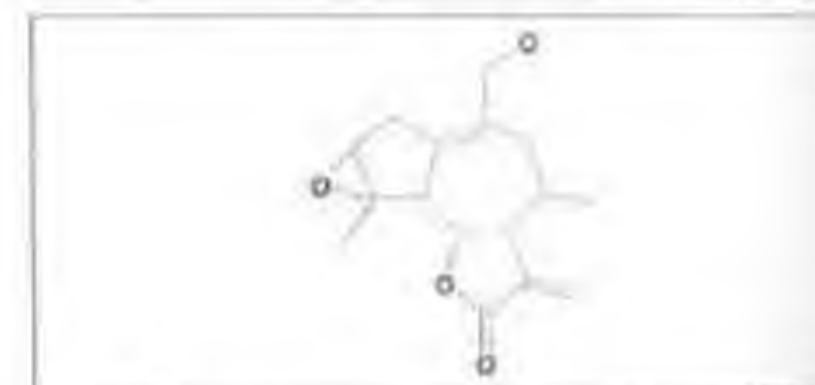
202 3-Epicaryoptin 145

Clerodendrum inermis



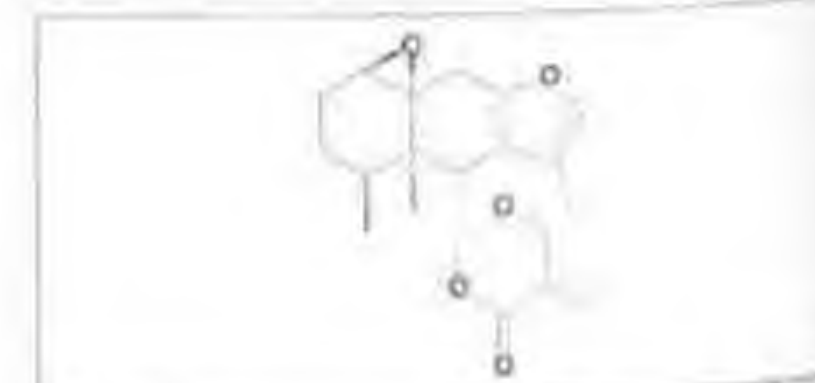
204 No name 147

Grapefruit



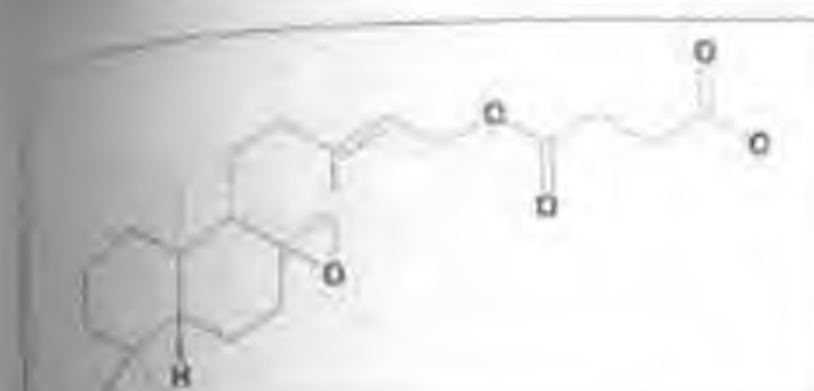
206 Euponin 149

Eupatorium japonicum



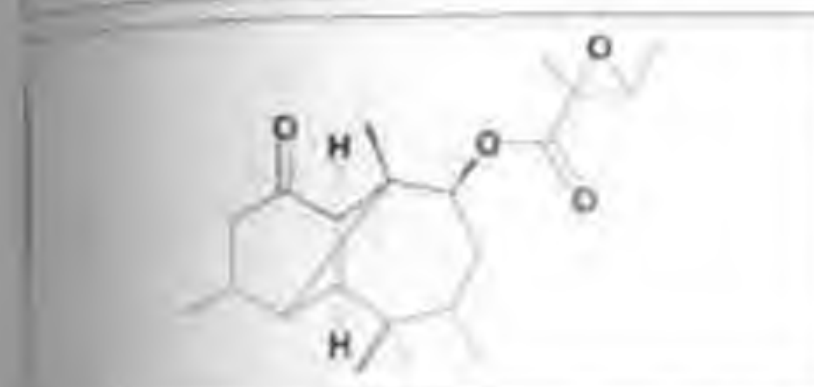
208 No name 151

Ligularia intermedia



209 No name 152

Rehmania acerosa



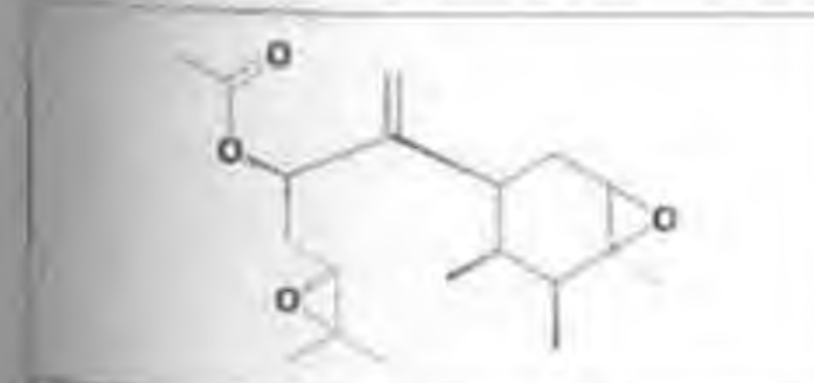
211 No name 153

Stevia boliviensis



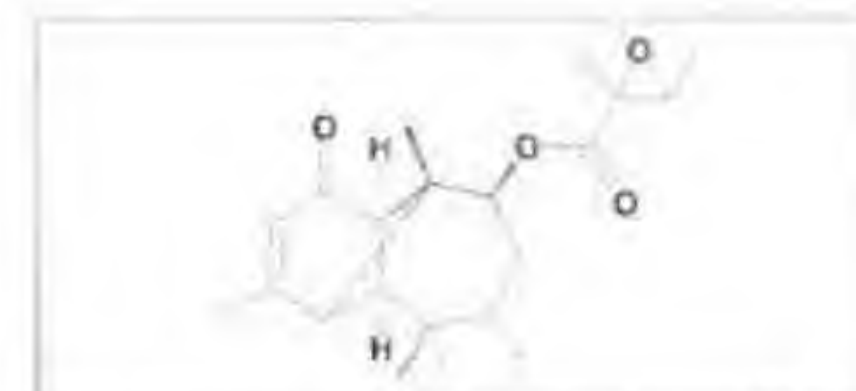
213 Polymatin C 155

Polymnia maculata



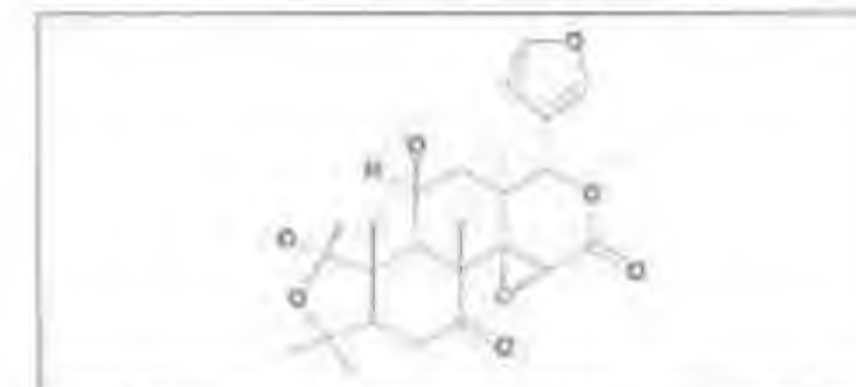
215 No name 156

Senecio coccineiflorus



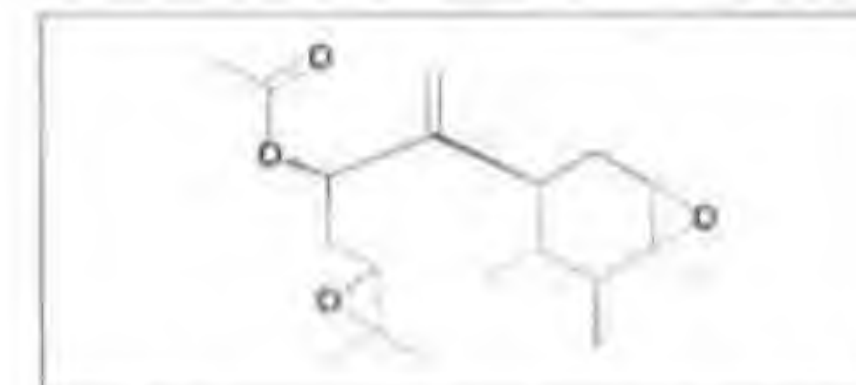
210 No name 153

Stevia boliviensis



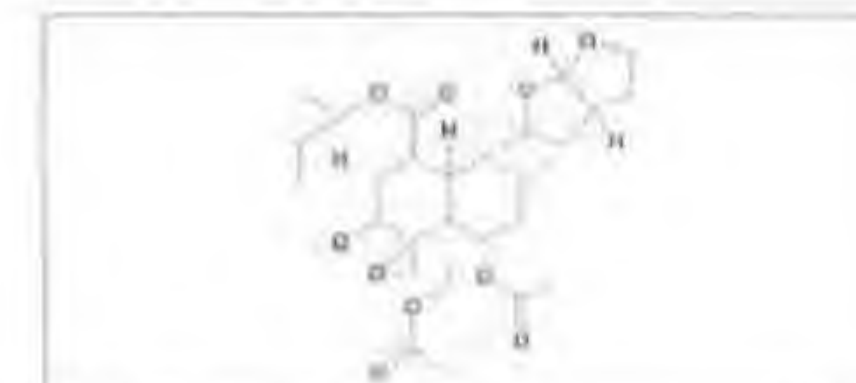
212 Clausenolide 154

Clausena heptaphylla



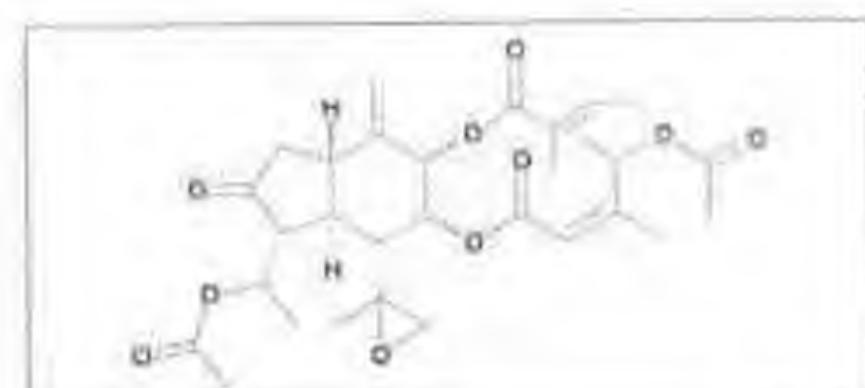
214 No name 156

Senecio coccineiflorus



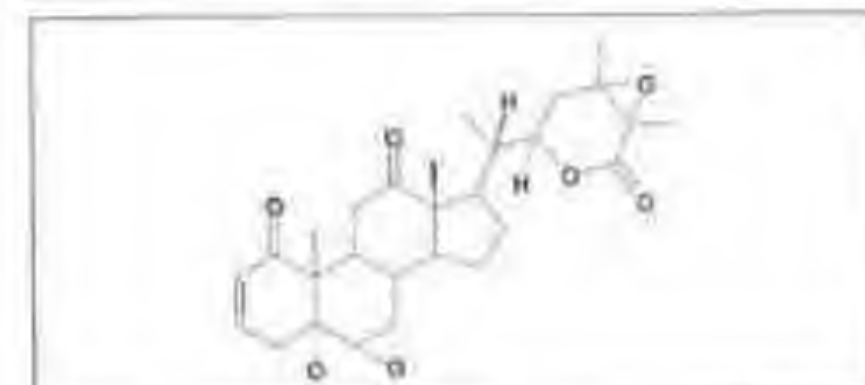
216 Ajugareptansin 157

Ajuga reptans



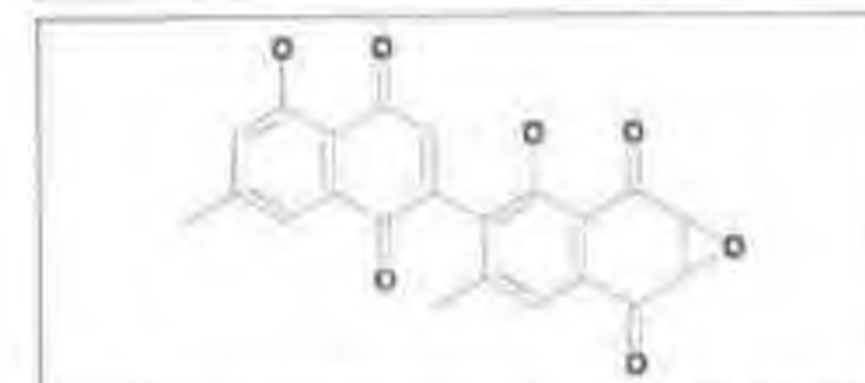
217 No name 156

Senecio ovirensis



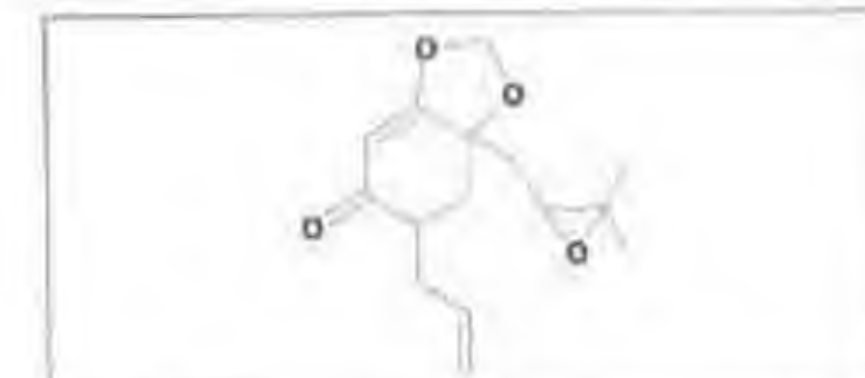
219 No name 158

Datura quecifolia



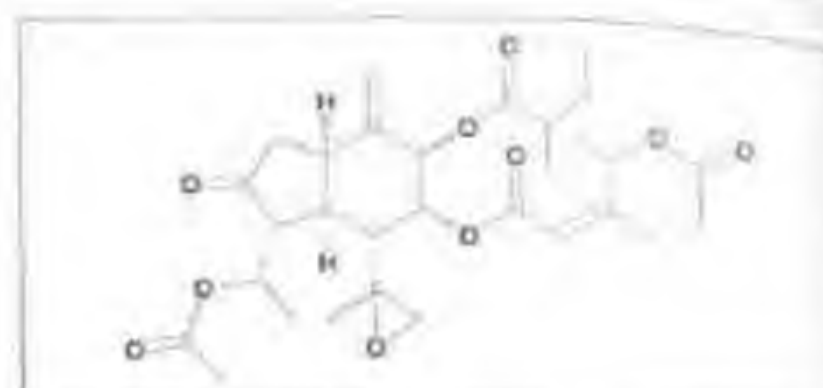
221 Diosquinone 159

Diospyros tricolor



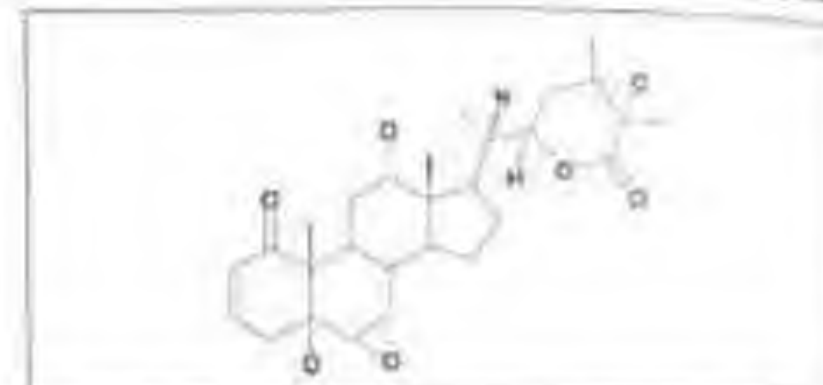
223 Illicinone D 160

Illicium tashiroi



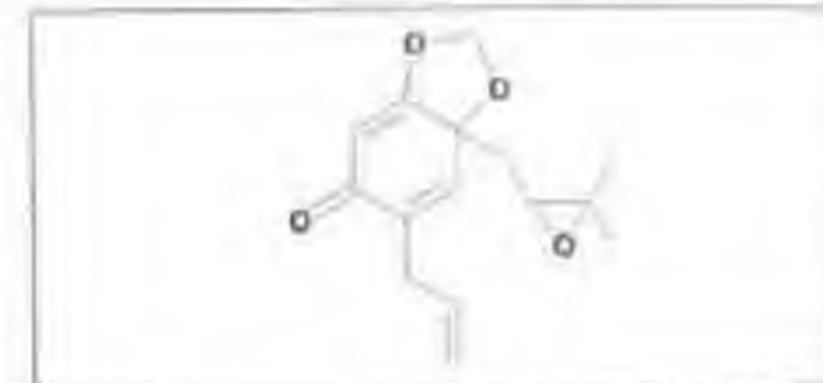
218 No name 156

Senecio ovirensis



220 Daturalactone 158

Datura quecifolia



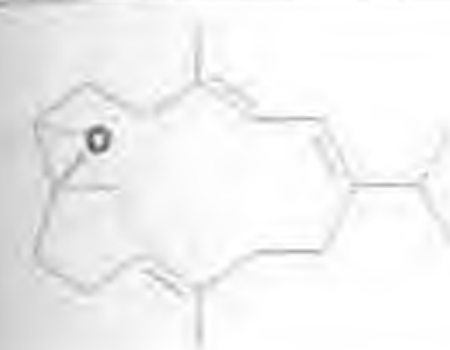
222 Illicinone C 160

Illicium tashiroi



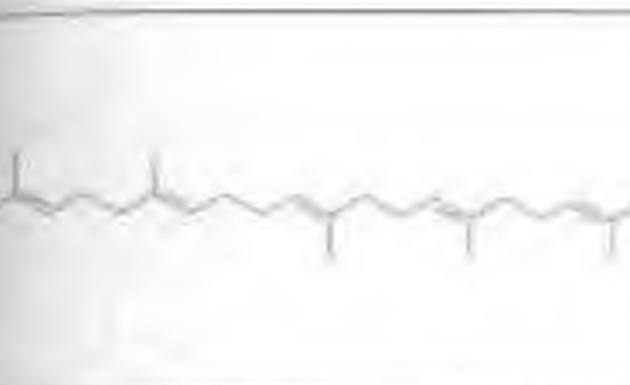
224 No name 161

Genus sarophyton



225 No name 161

Genus sarophyton



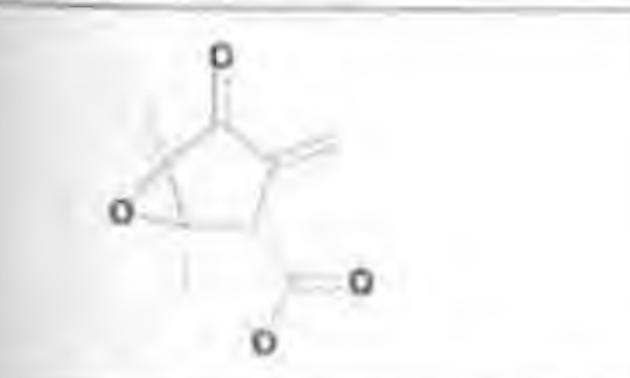
227 (S)-(-)-Squalene-2,3-epoxide 163

Sclerotinia fructicola



229 Satratoxin F 165

Stachybotrys atra



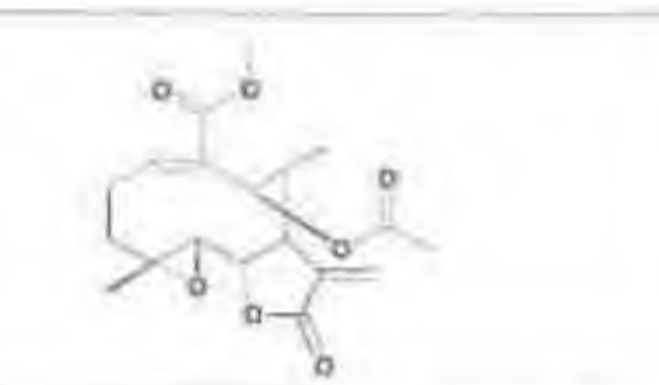
231 (1E)-Methylenomycin A 166

(1E)-Methylenomycin A



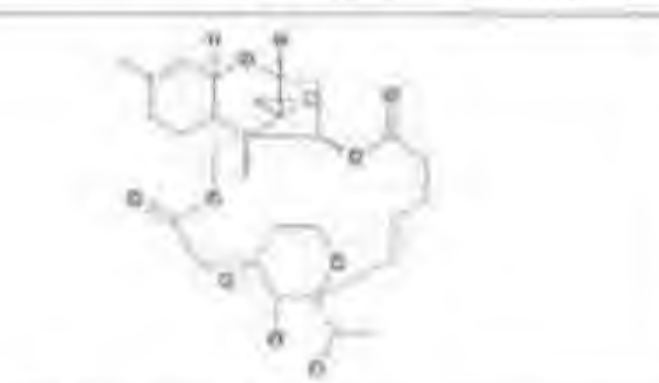
226 No name 162

Schkuhria species



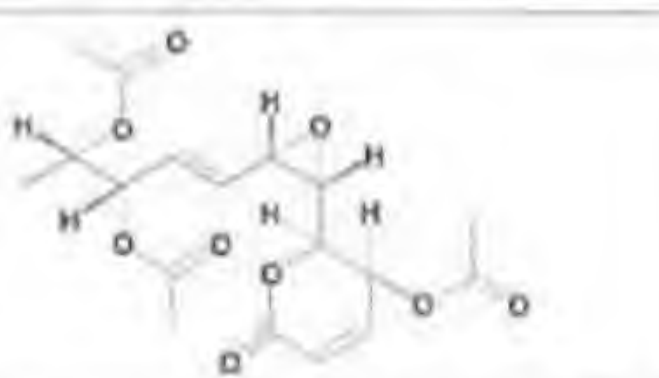
228 No name 164

Smallanthus fruticosus



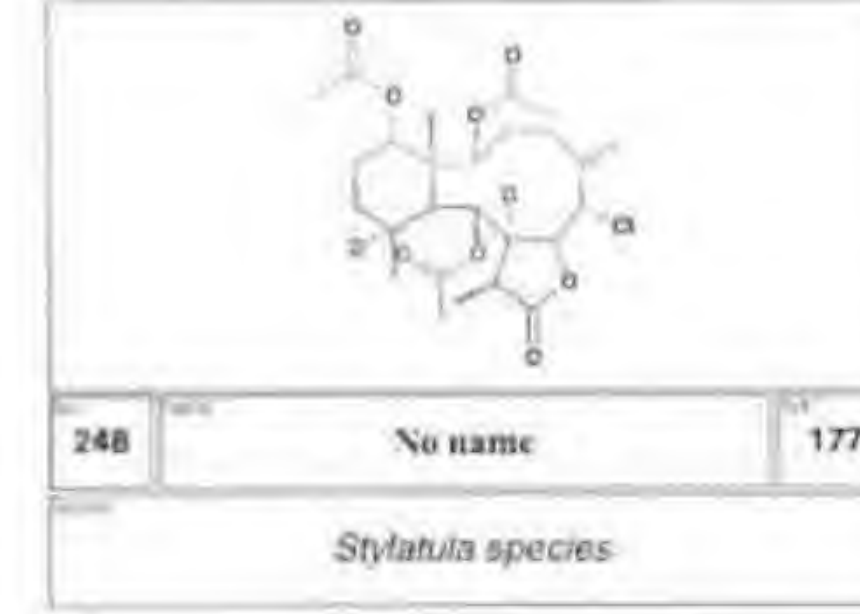
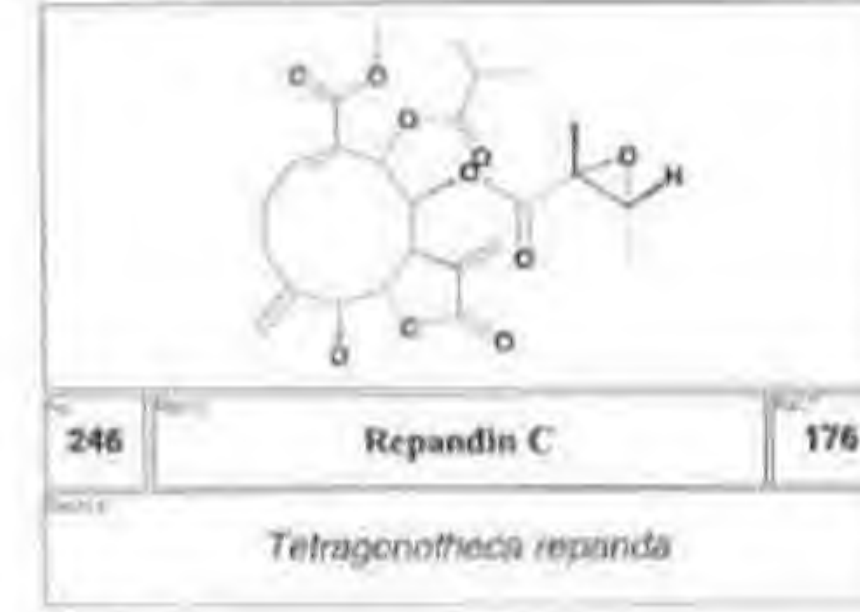
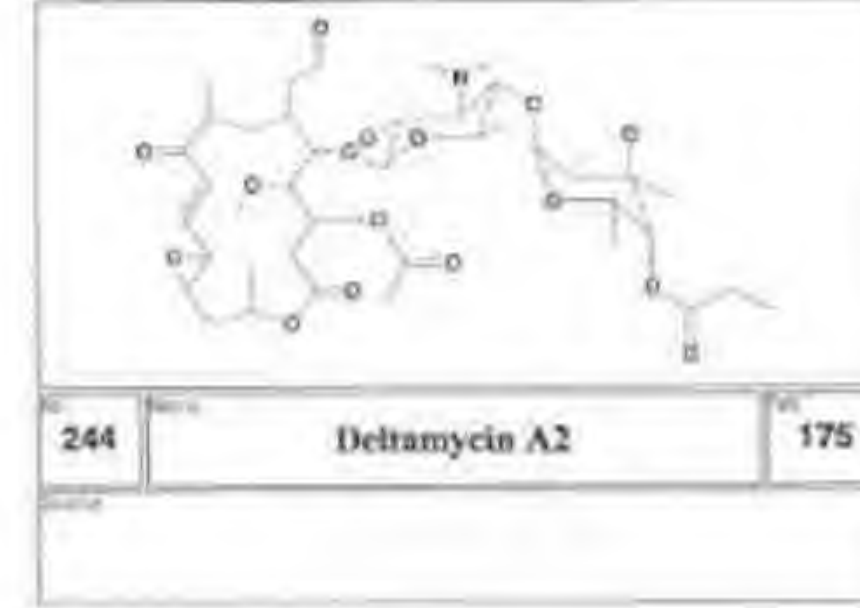
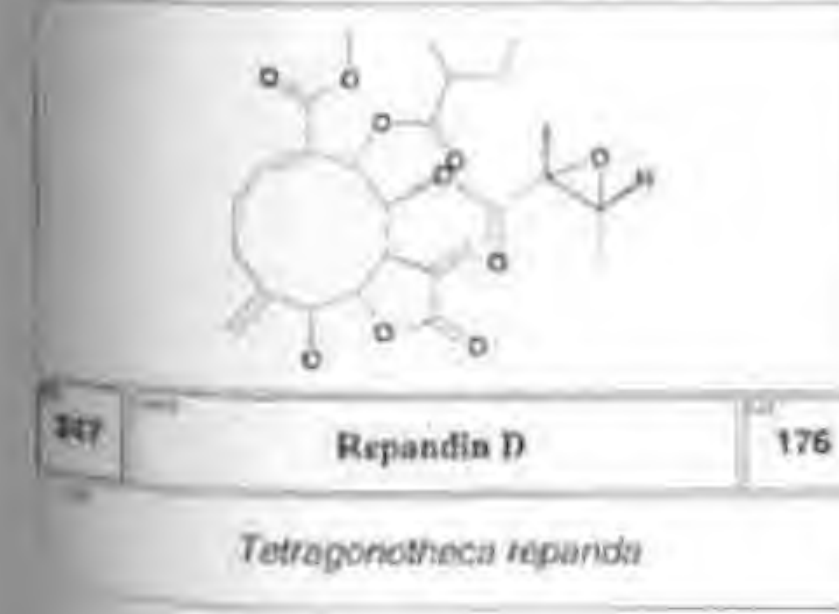
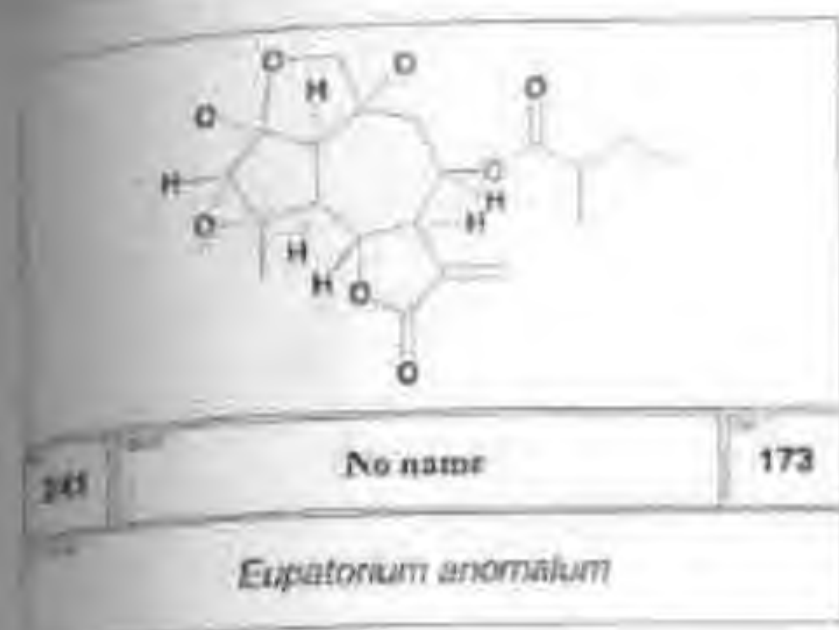
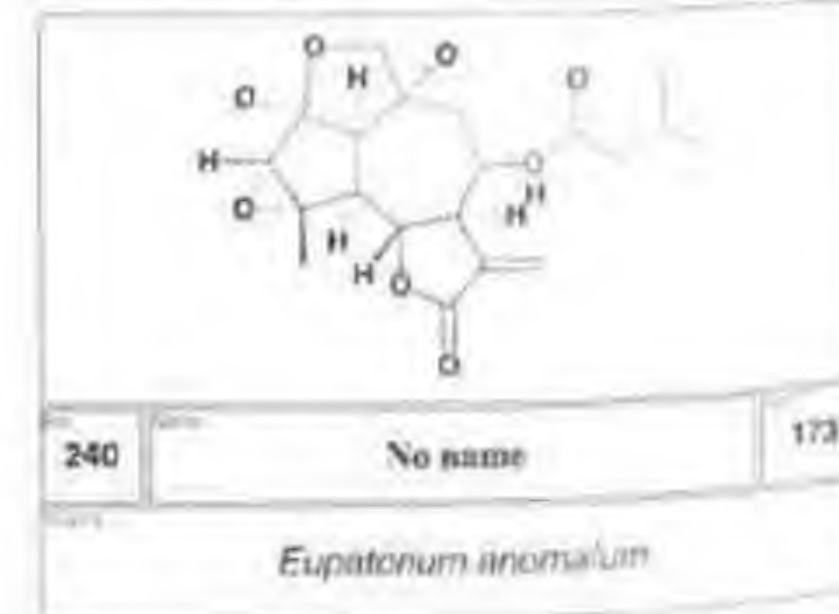
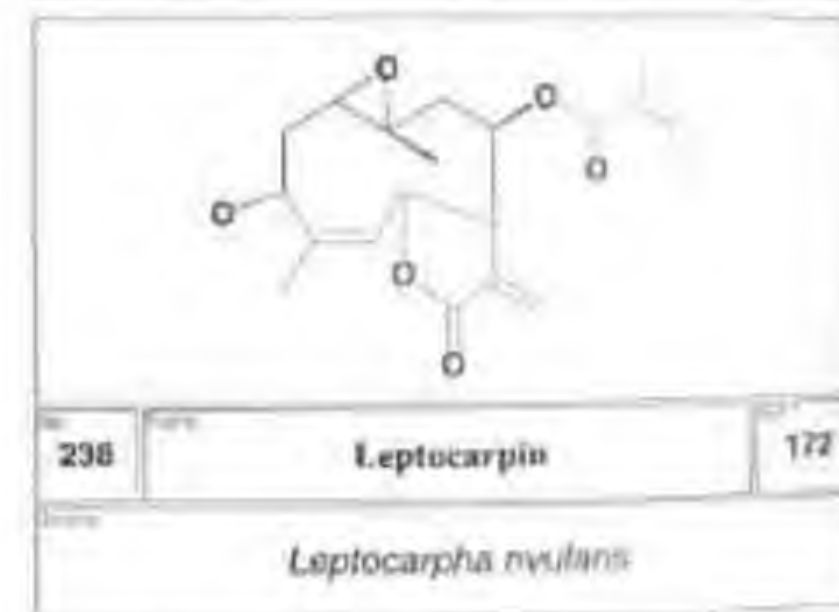
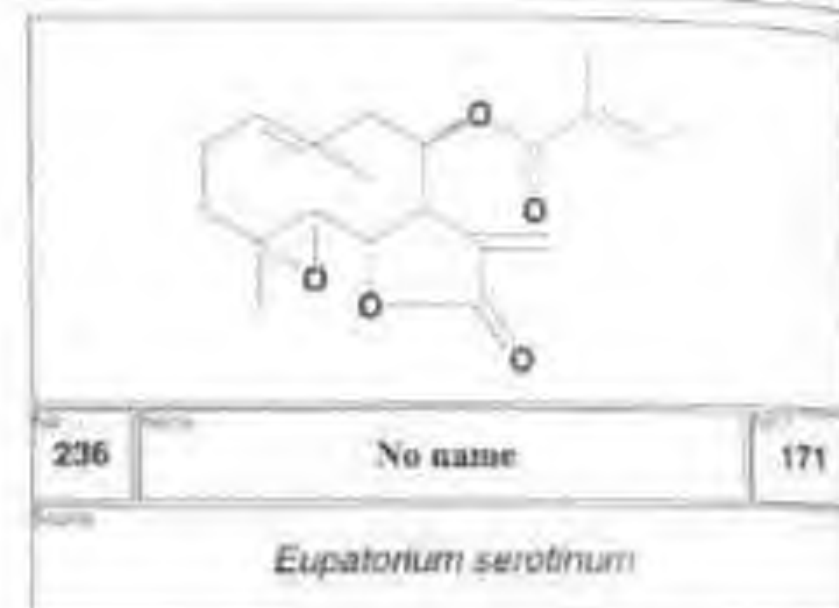
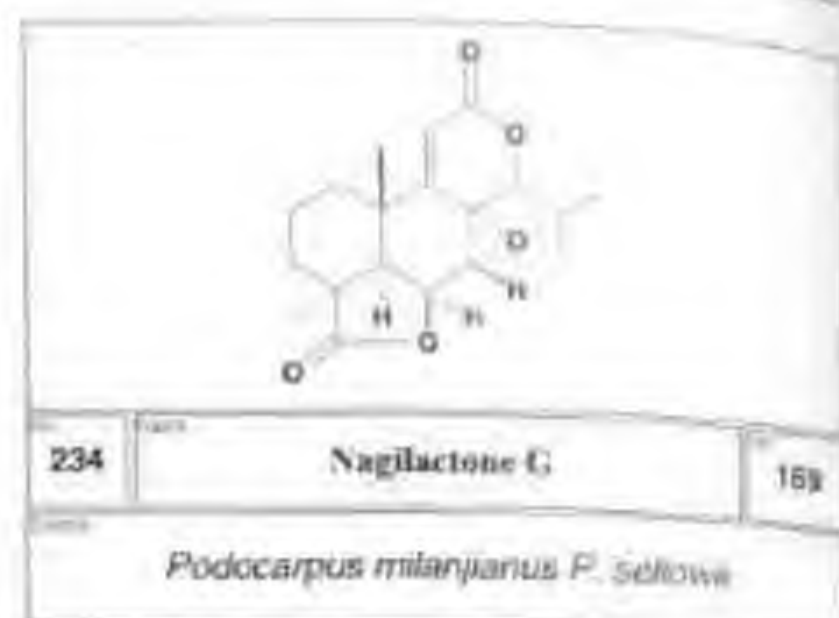
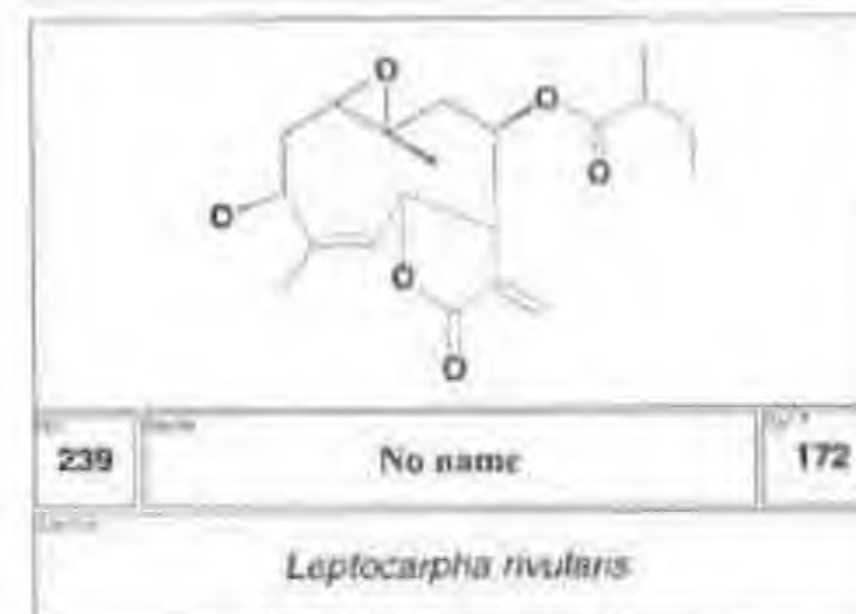
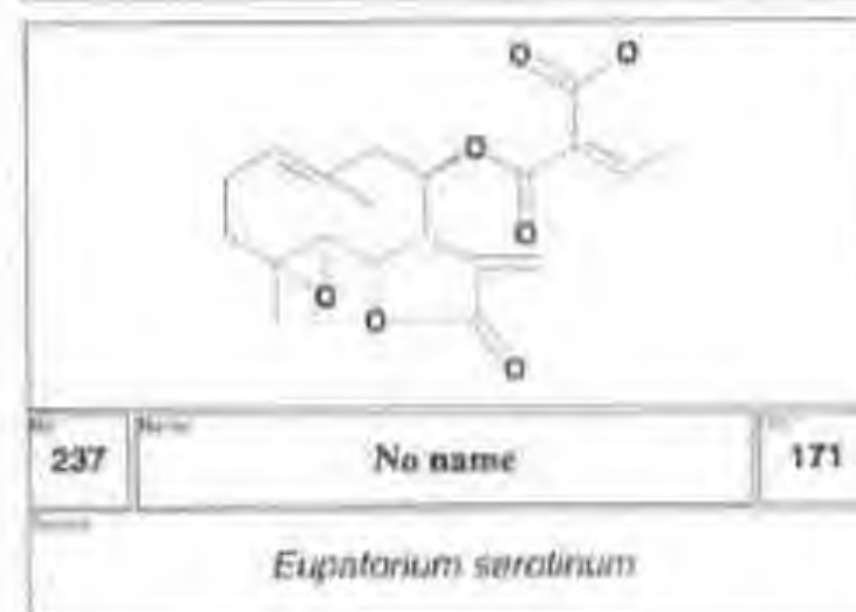
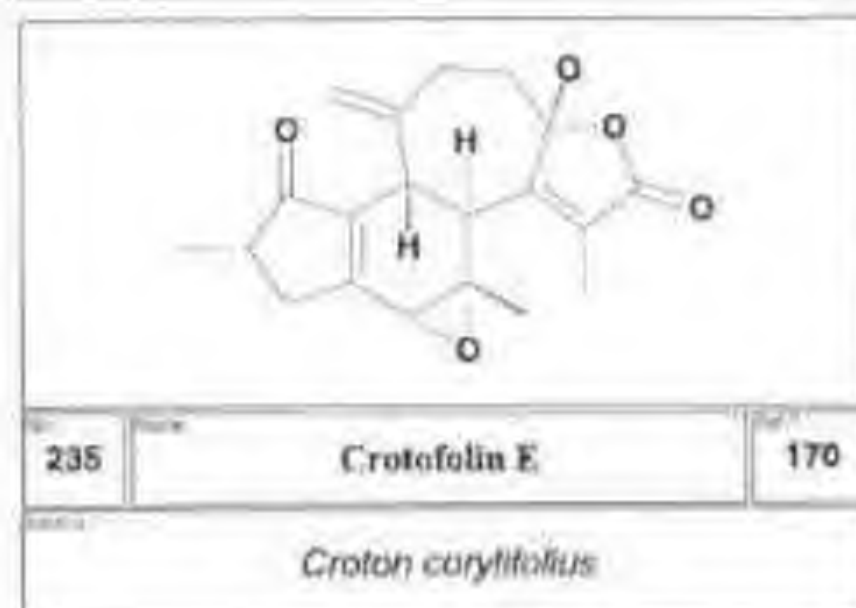
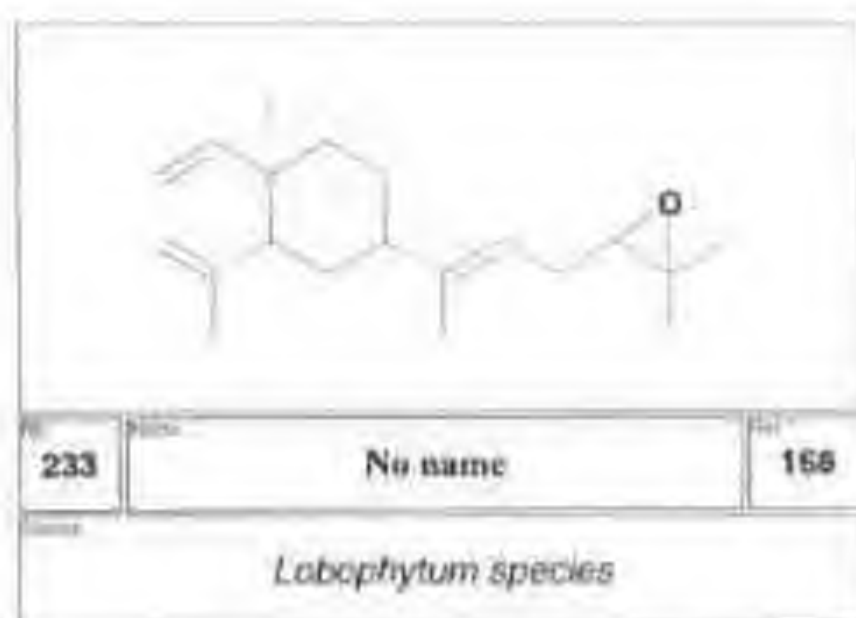
230 Satratoxin G 165

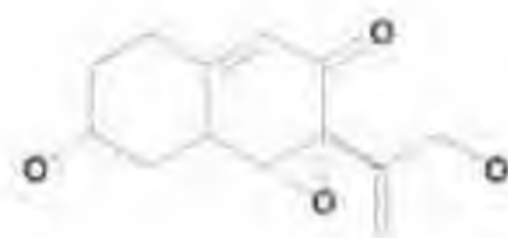
Stachybotrys atra



232 Olgutone 167

Hyptis species



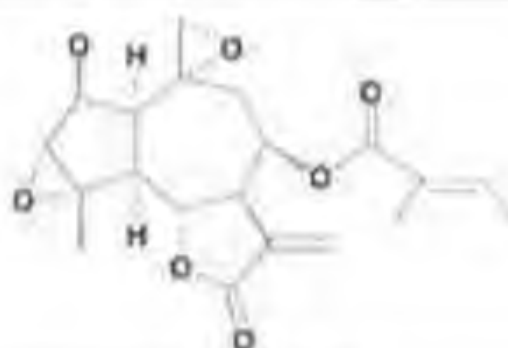


249 (+/-)-Phomenone 178



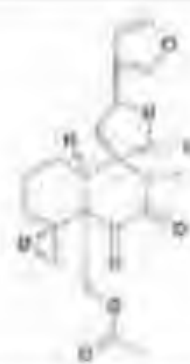
251 No name 180

Silphium perfoliatum



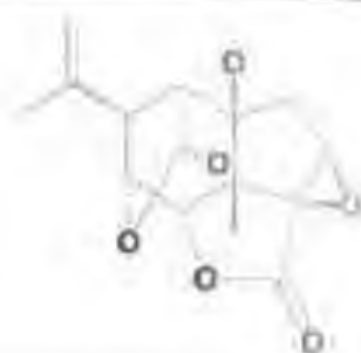
253 Eupachifolin-E 182

Eupatorium Ghariense

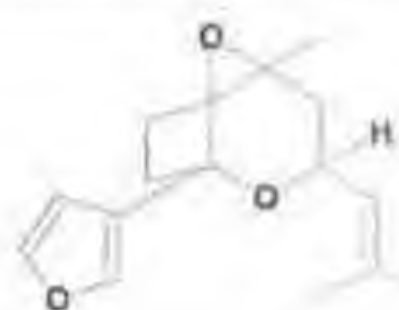


255 No name 184

Teucrium polium



250 Picrotoxinin 179



252 Eremoacetal 181

Eremophilla rotundifolia



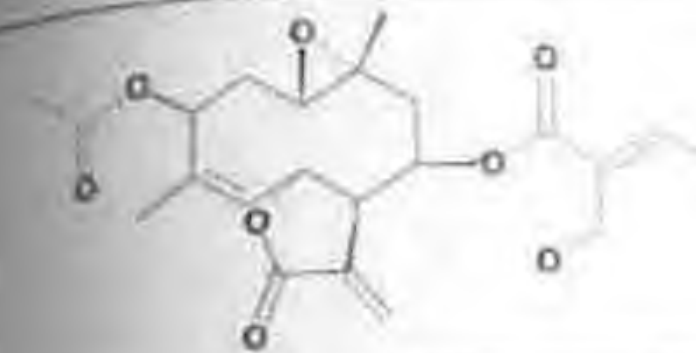
254 Eustomaside 183

Eustoma russellianum



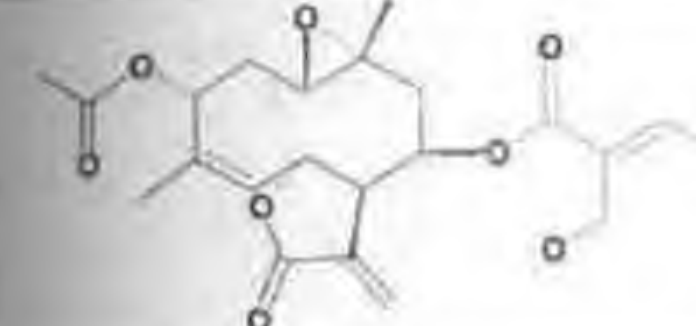
256 Eupachifolin-B 182

Eupatorium chinense



257 Eupalinin-A 185

Eupatorium lindleyanum



259 Eupalinin-C 185

Eupatorium lindleyanum

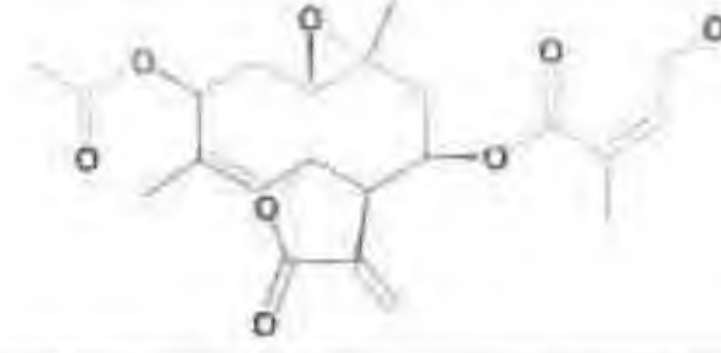


261 Staphcocomycin 186

Streptomyces species AS-NG-16

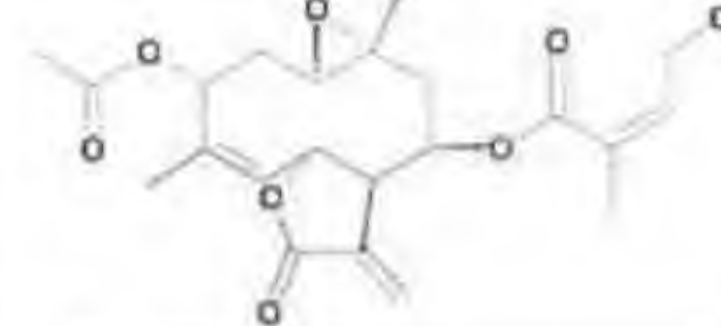


263 Cerulenin 188



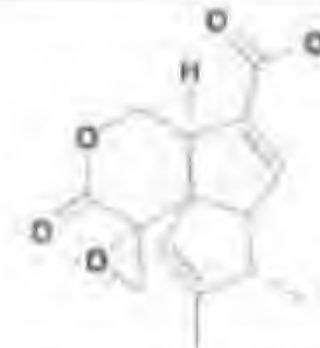
258 Eupalinin-B 185

Eupatorium lindleyanum

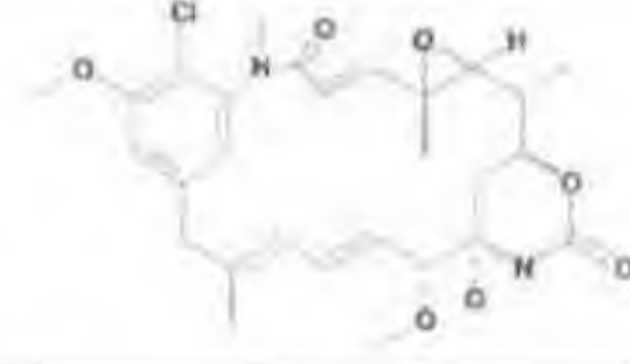


260 Eupalinin-D 185

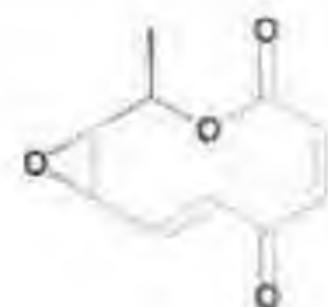
Eupatorium lindleyanum



262 Pentalenolactone 187

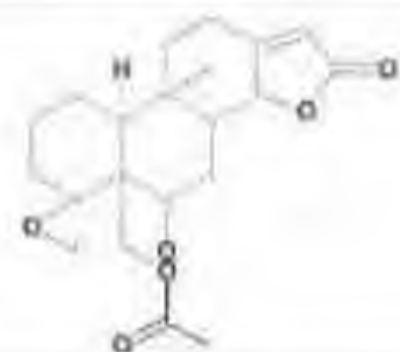


264 Maysine 189

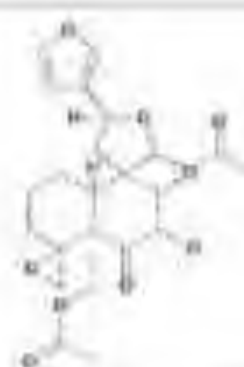


265 Pyrenolide A 190

Pyrenophora teres

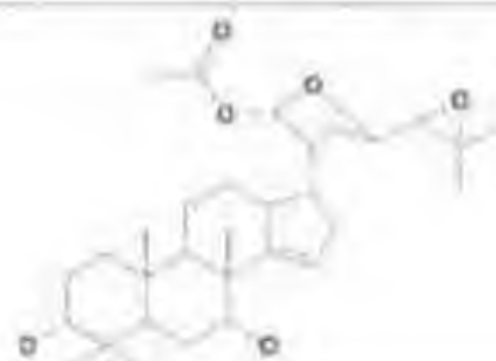


267 Ajugarin-II 192



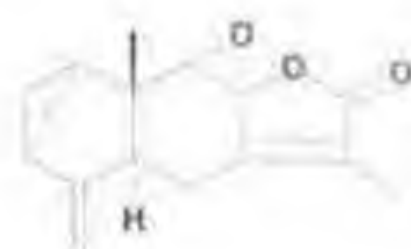
269 Ericephalin 193

Teucrium enccephalum



271 No name 194

Chisocheton paniculatus

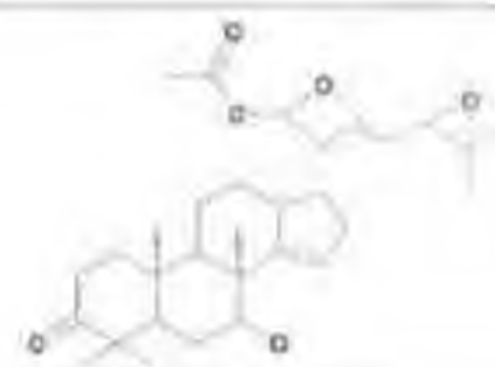


266 Chloranthalactone B 191

Chloranthus japonicus

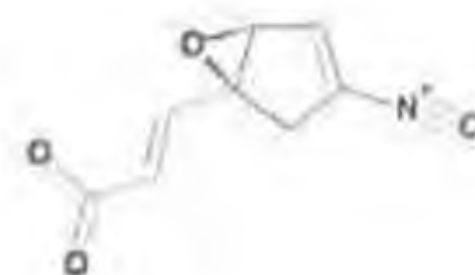


268 Ajugarin-I 192



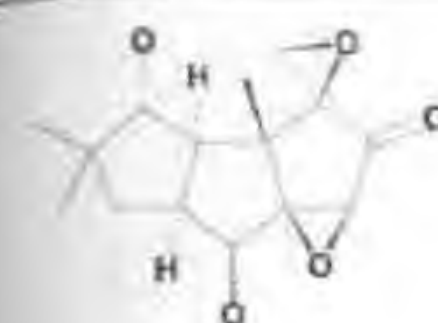
270 No name 194

Chisocheton paniculatus



272 No name 195

Trichoderma hamatum

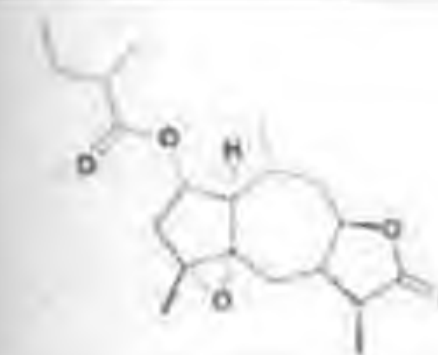


273 (+/-)-Coriolin 196



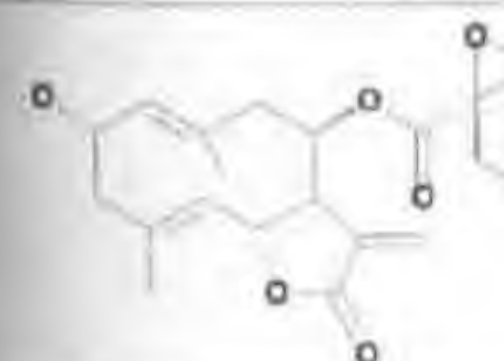
275 3alpha,4alpha-Oxidogargarofuran 198

Alpinia japonica



277 Hymenosignin 200

Hymenoxys insignis



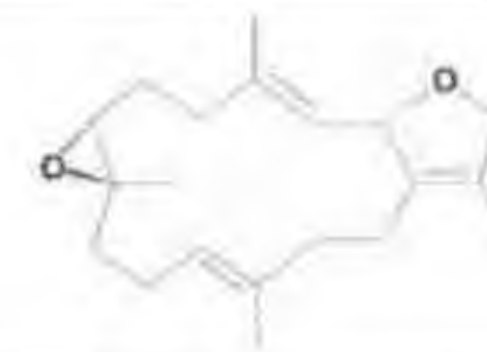
279 No name 201

Eupatorium mikanioides



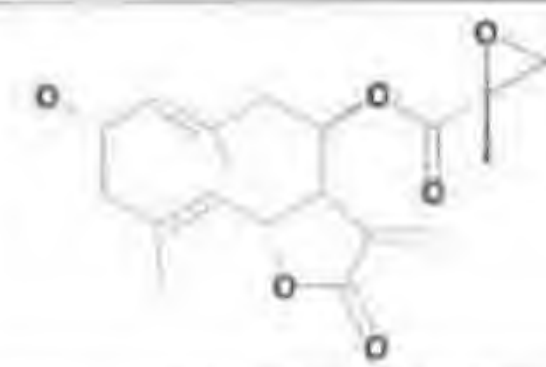
274 Epoxyrhodophytin 197

Laurencia species



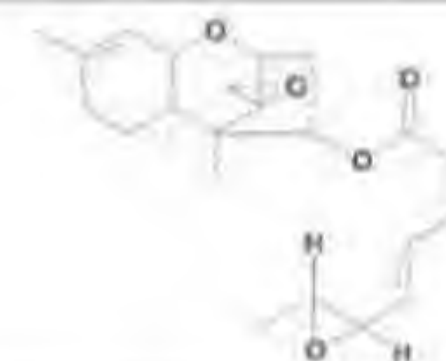
276 Deoxosarcophine 199

Sarcophyton species



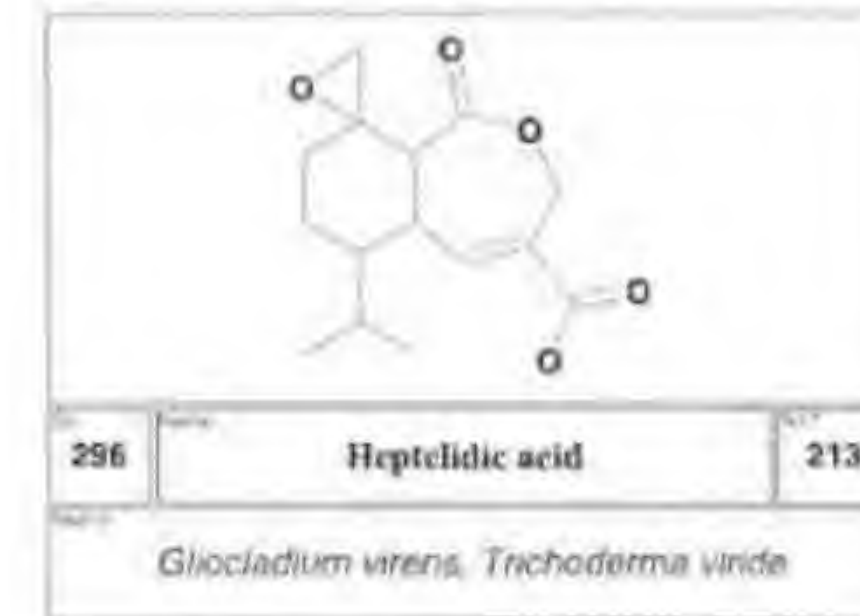
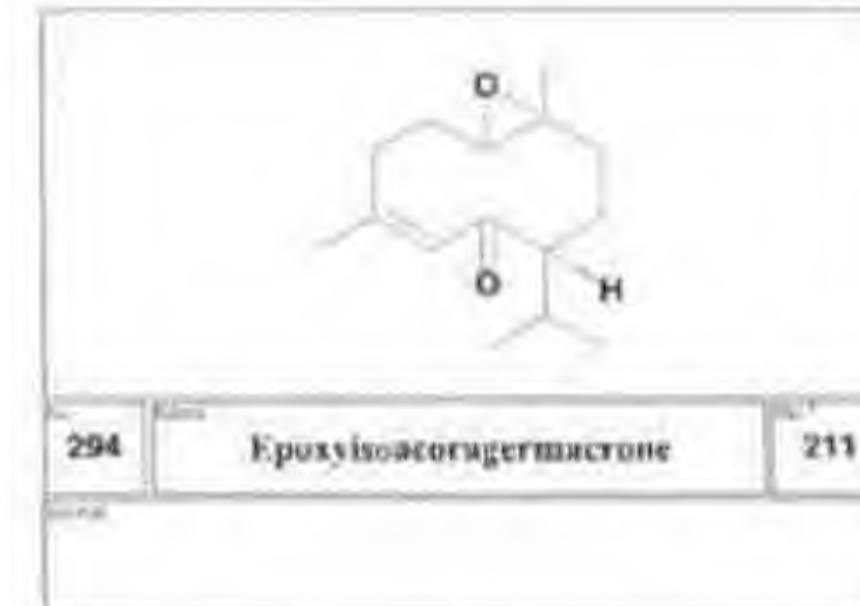
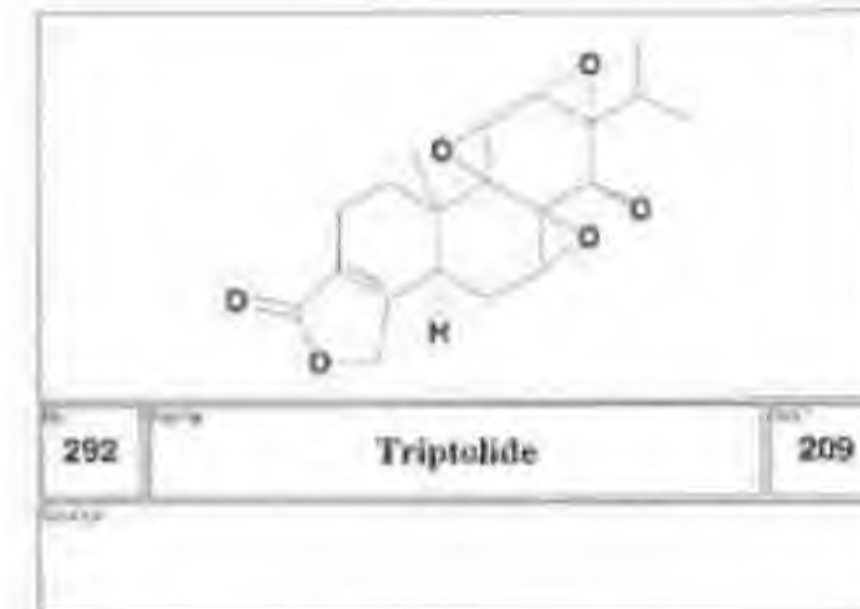
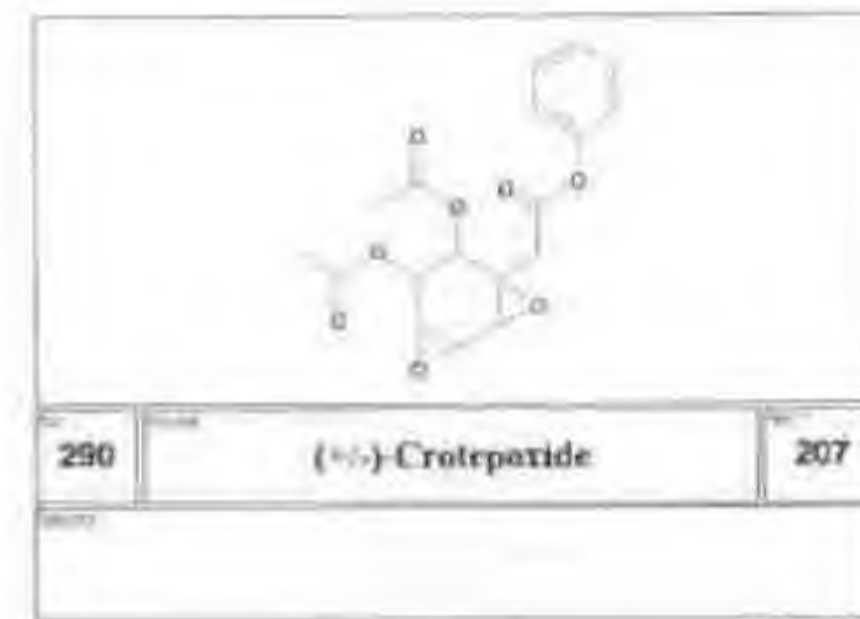
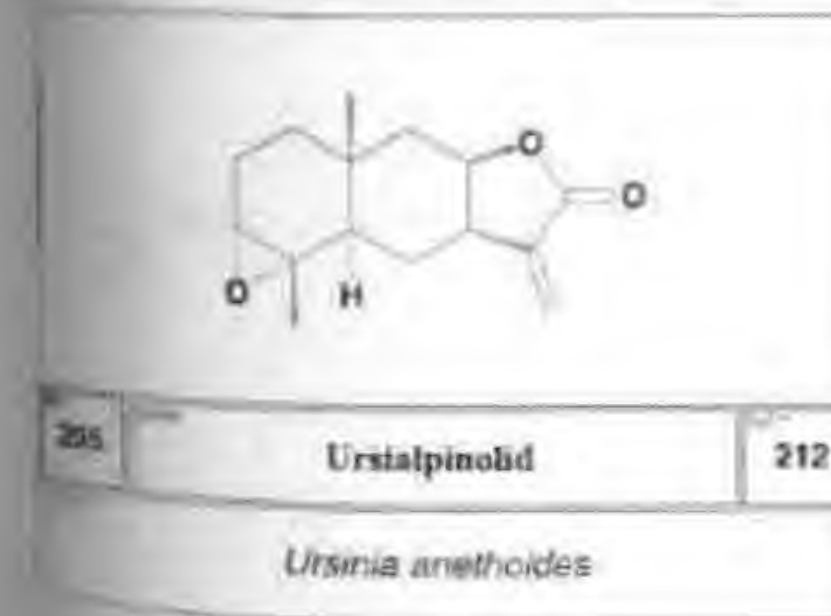
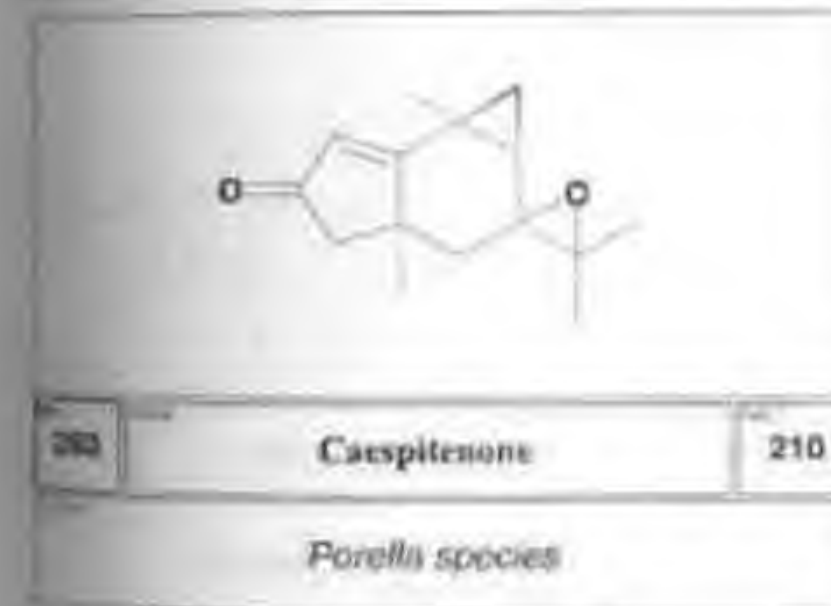
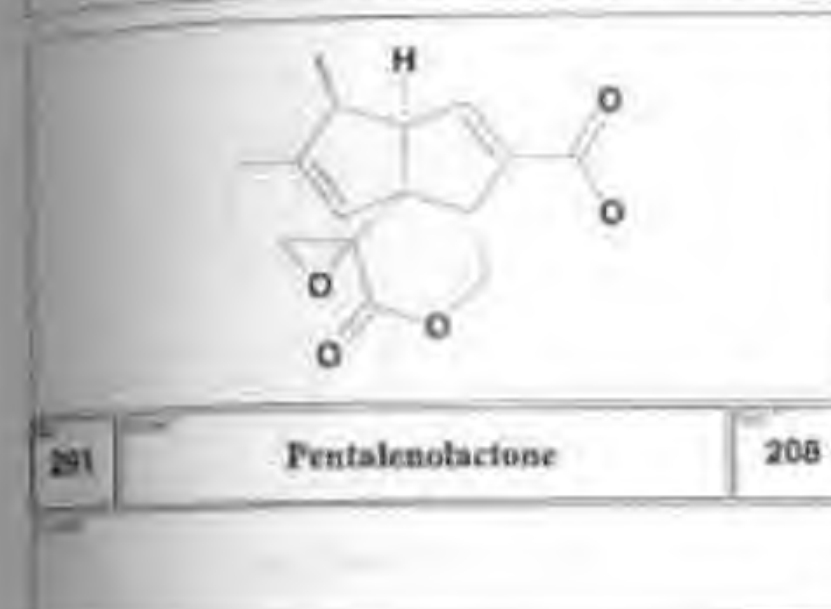
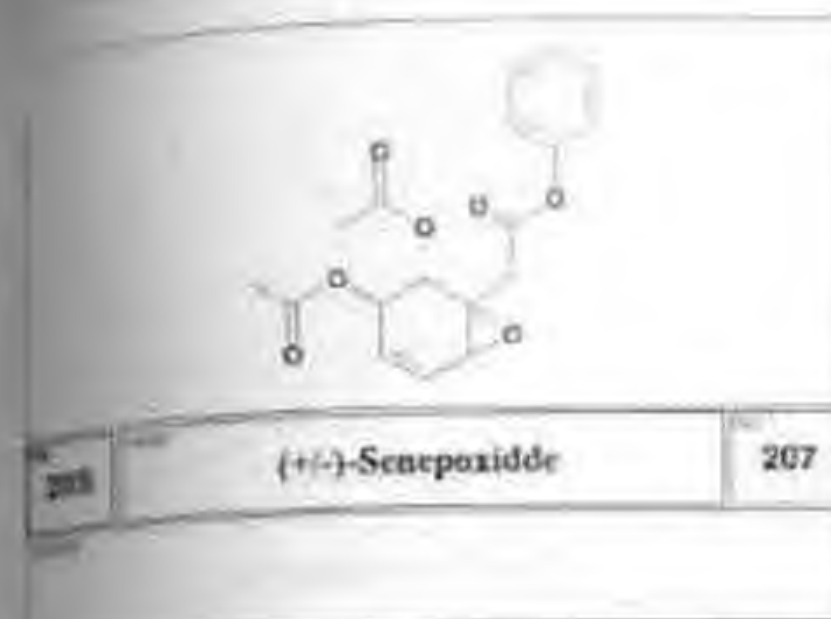
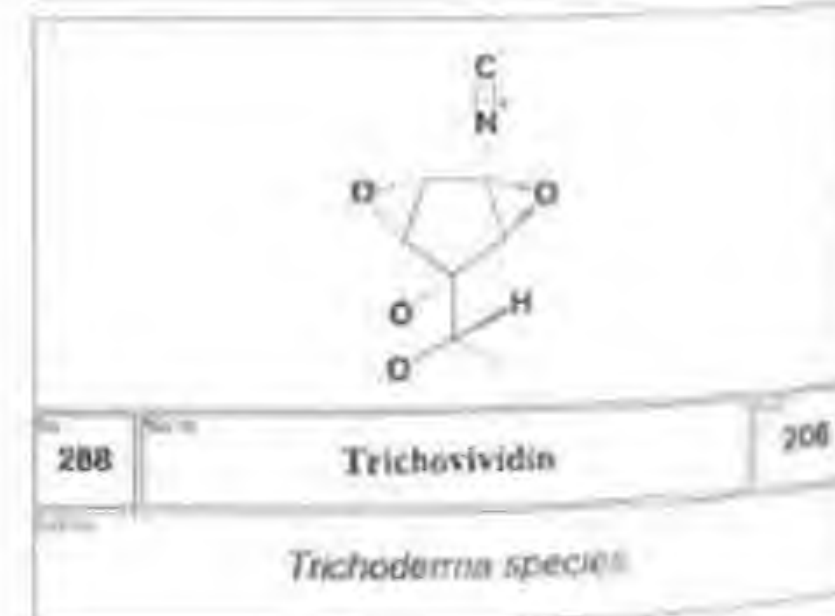
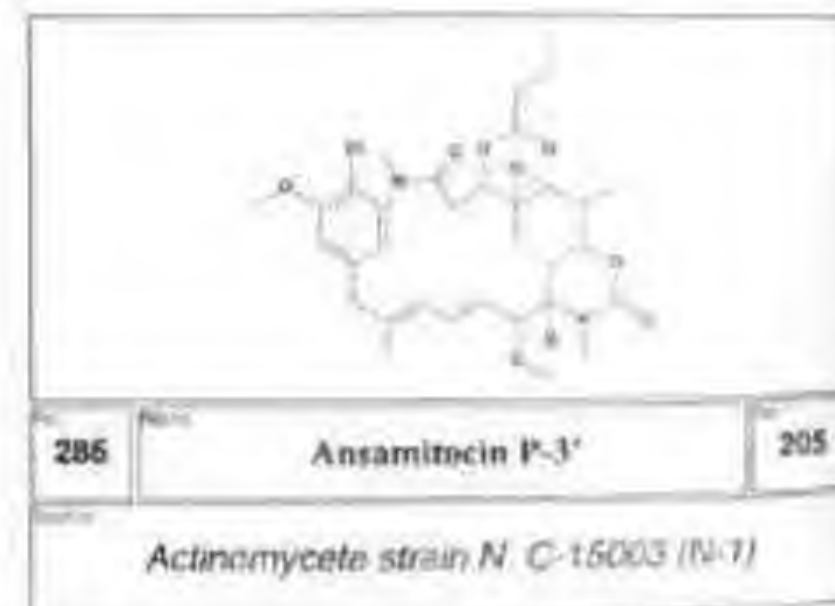
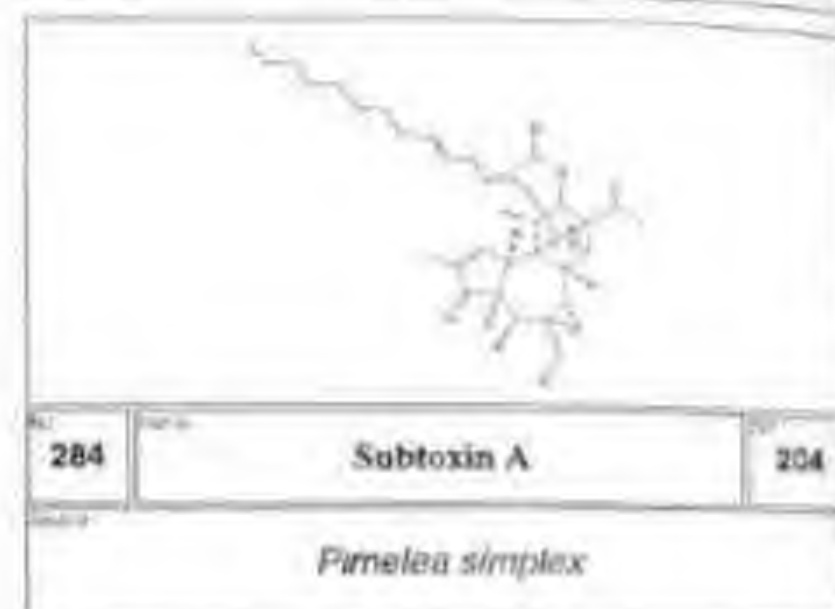
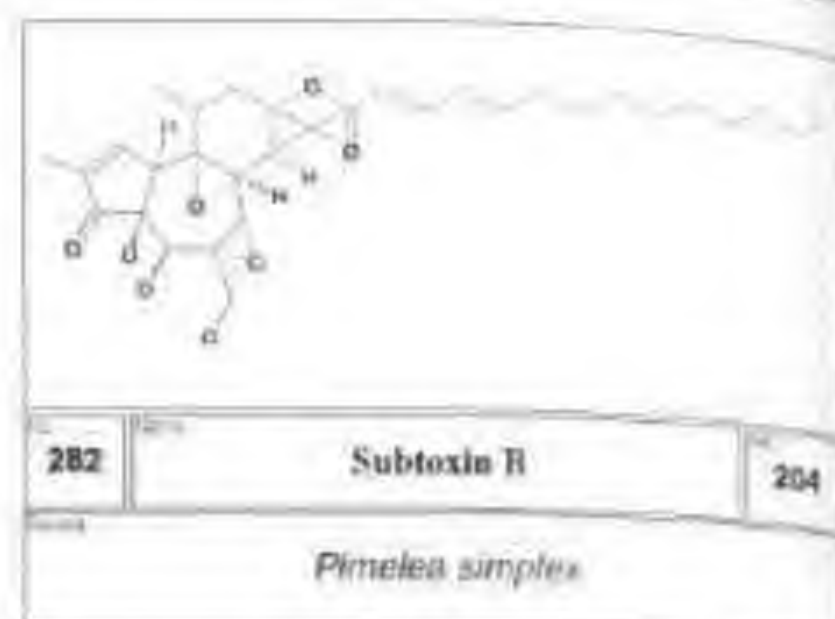
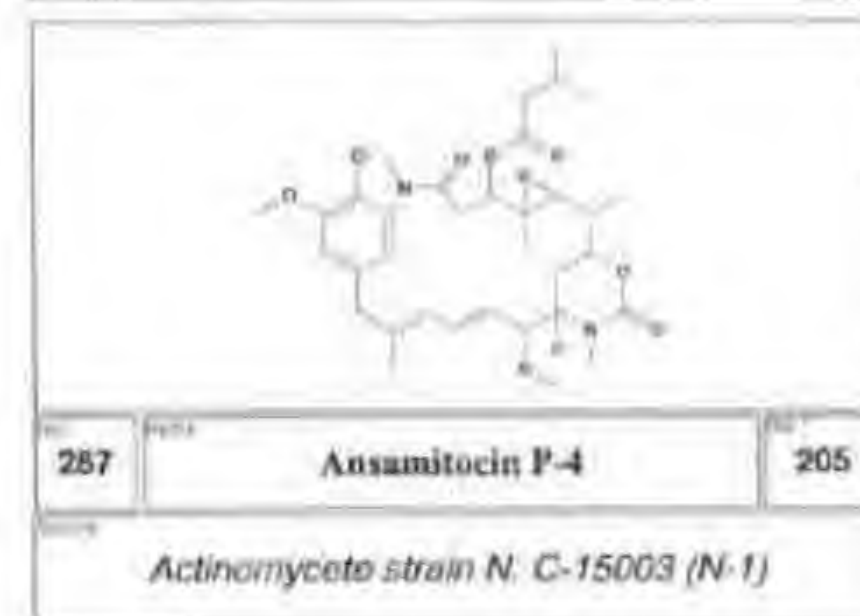
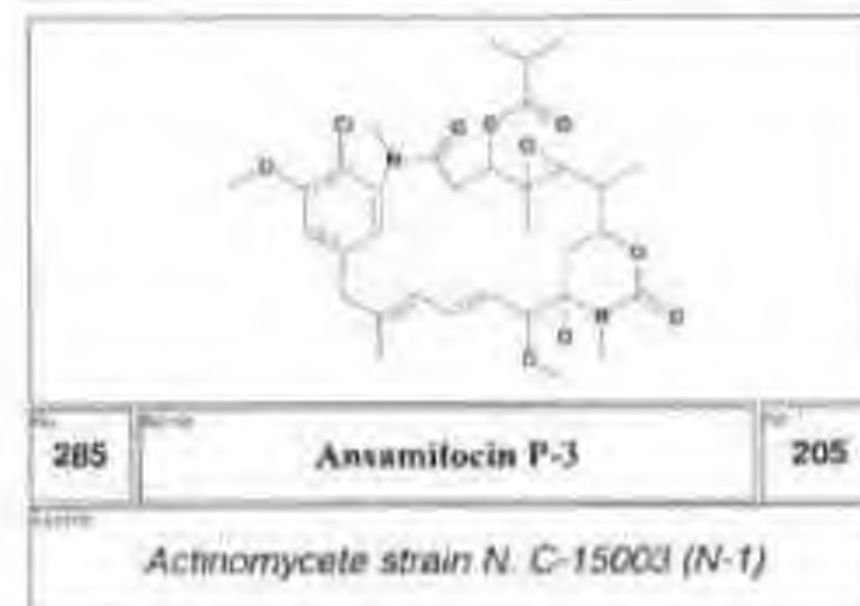
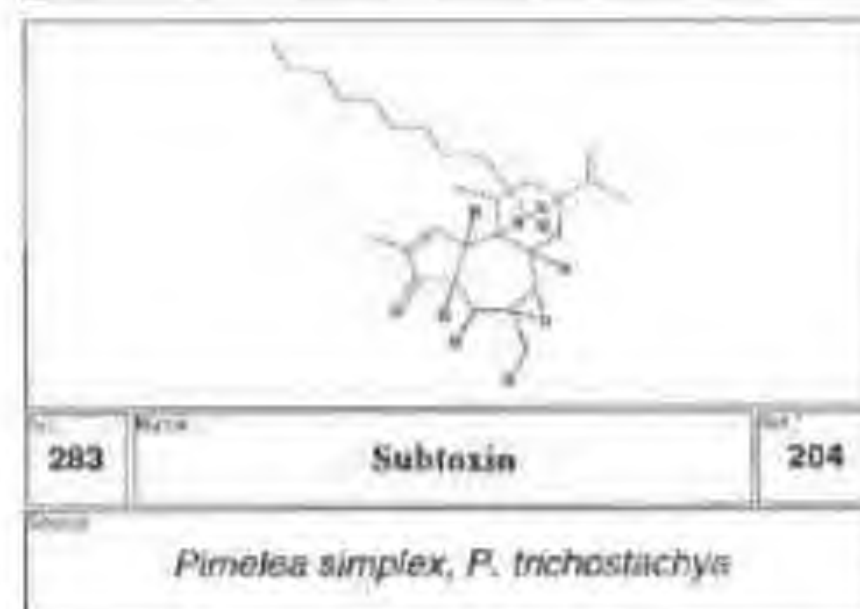
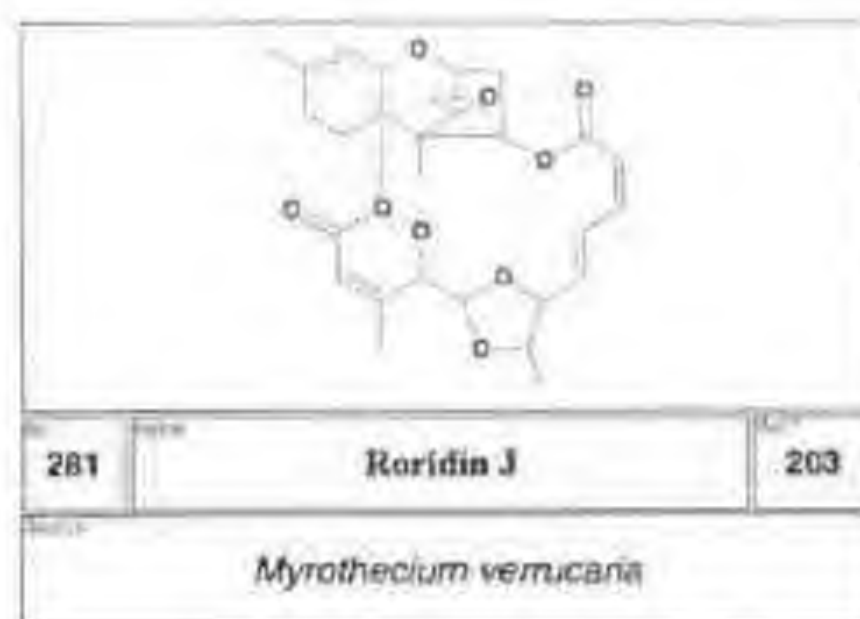
278 No name 201

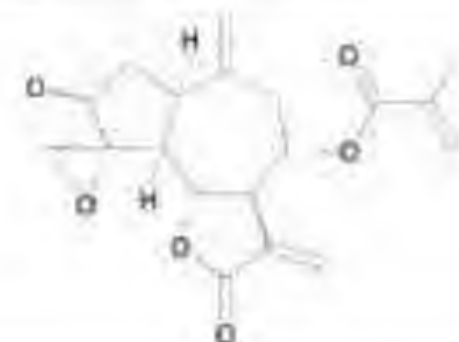
Eupatorium mikanioides



280 Trichoderma hamatum 202

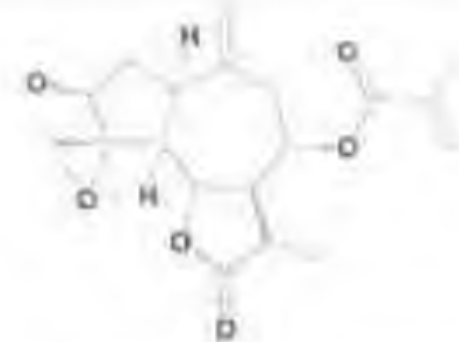
Myrothecium verrucaria





297 No name 214

Ptilostemon species



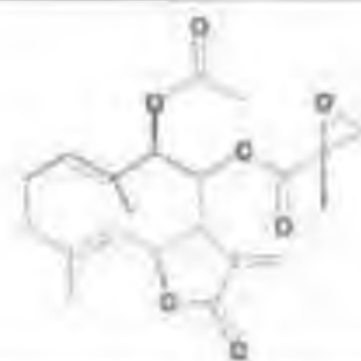
298 No name 214

Ptilostemon species



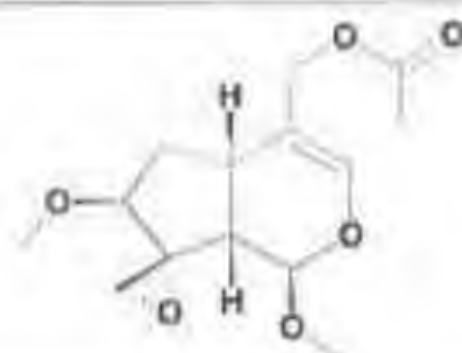
299 No name 215

Montanoa hibiscifolia



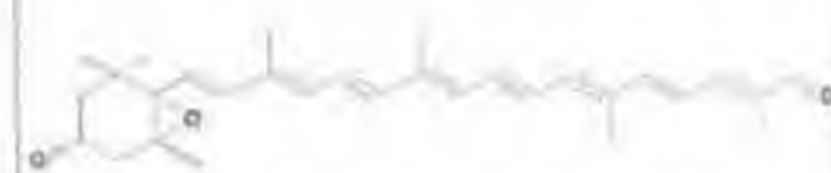
300 No name 215

Montanoa hibiscifolia



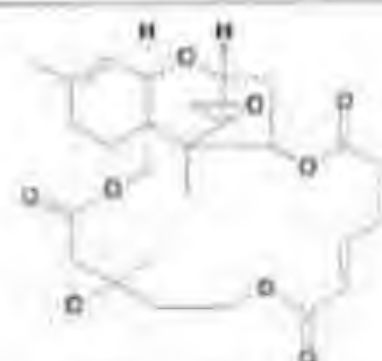
301 Isodidrovaltratum 216

Valeriana vaginata



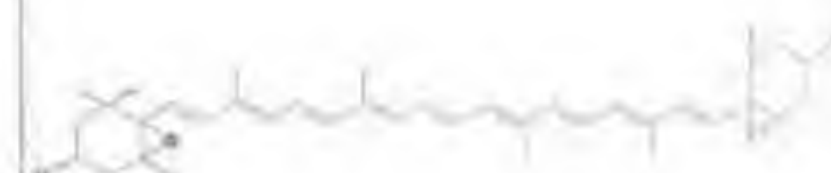
302 beta-Citraurin epoxide 217

Valencia orange peel



303 Verrucarin B 218

Myrothecium verrucaria, M. roridum



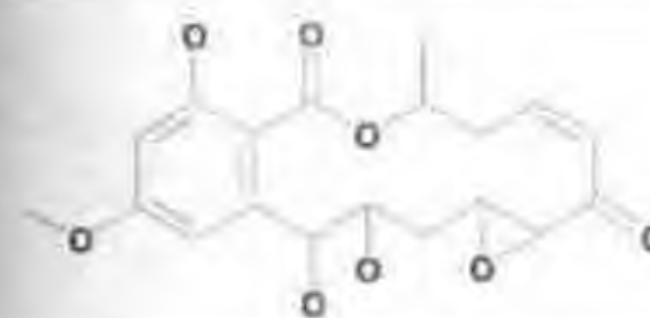
304 No name 219

Viola tricolor



305 Bohemamine 220

Actinosporangium species strain



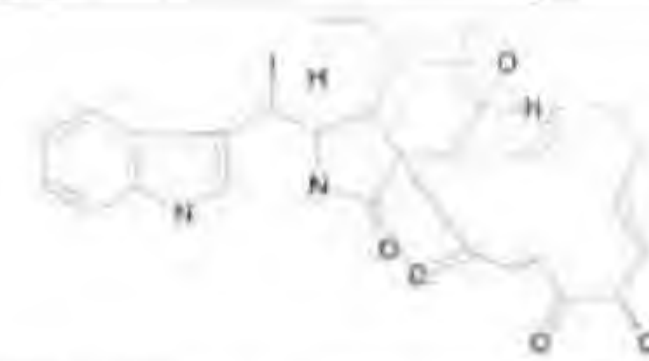
307 (+)-Hypothemycin 222

Hypomyces trichothecoides



309 Mycinamicin II 223

Micromonospora griseorubida



306 Chaetoglobosin K 221

Diplodia macrospora

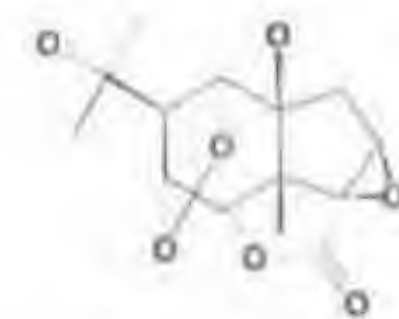


308 Mycinamicin I 223

Micromonospora griseorubida



310 Hedamycin 224



312 Picrotin 226



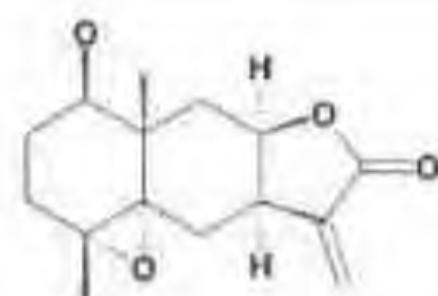
311 No name 225

Cacosmia rugosa



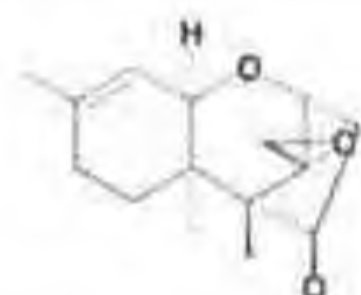
313 Psorospermin 227

Psorospermum febrifugum



315 Meridianone 229

Artemisia leddei

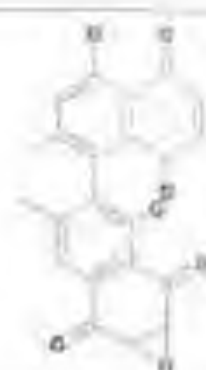


317 (+/-)-Trichodermol 231



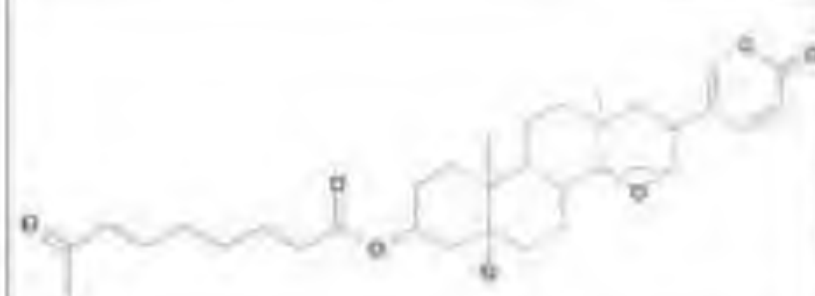
319 Alnuaxide 233

Alnus japonica



314 Batocanone 228

Diospyros batocana



316 No name 230

Bulo americanus



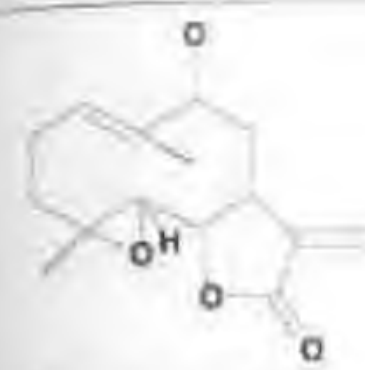
318 No name 232

Cirsium hypoleucum



320 No name 234

Lychnophora salicifolia



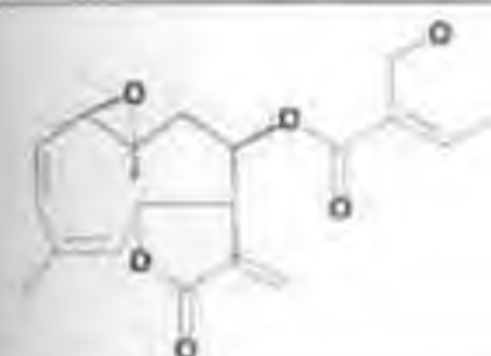
321 9-alpha-Hydroxyparthenolide 235

Anvillea garcini



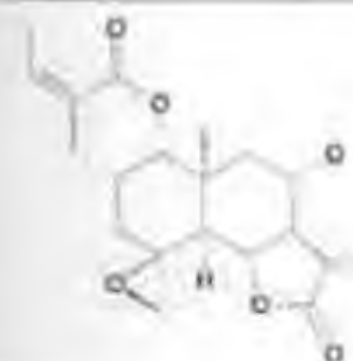
323 No name 237

Hartwrightia floridana



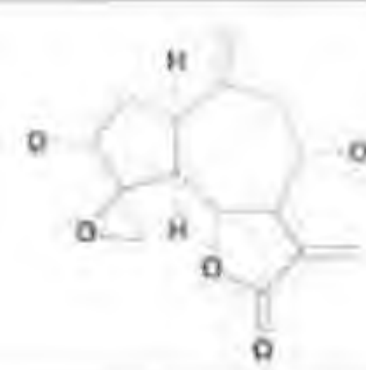
325 15-Deoxypunctatin 238

Hartwrightia floridana



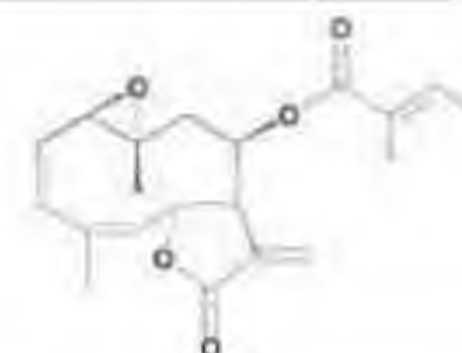
327 No name 239

Dimerostemma lippides



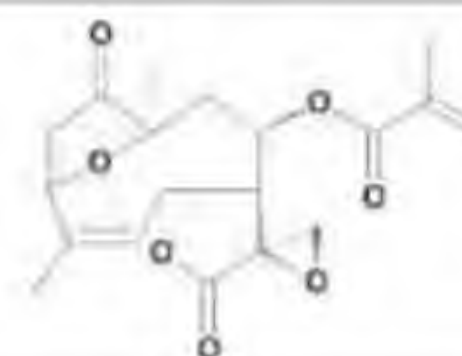
322 8-Desacylirepin 236

Jumeca carduliformis



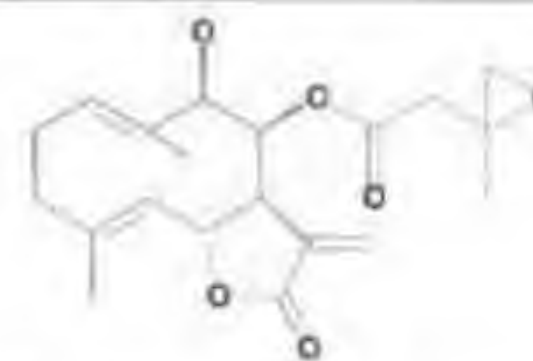
324 No name 237

Hartwrightia floridana



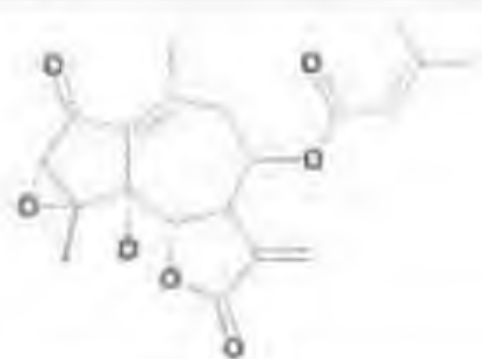
326 No name 238

Calea pilosa



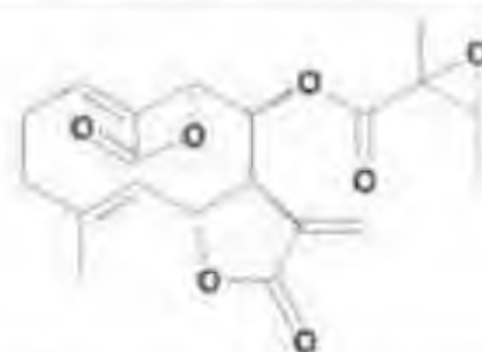
328 No name 240

Graziella dimorpholepsis



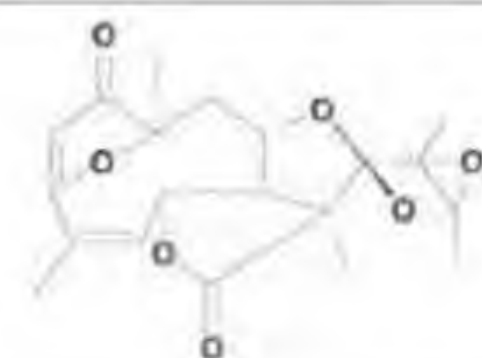
329 Guevariolid 241

Guevaria audirol



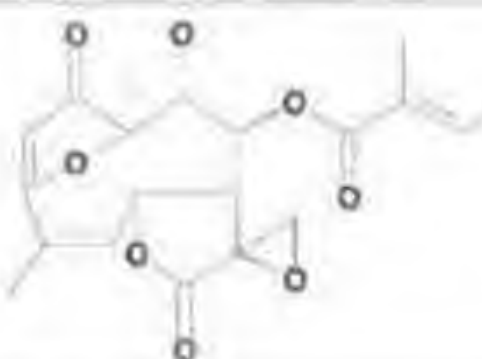
331 No name 240

Grazielia intermedia



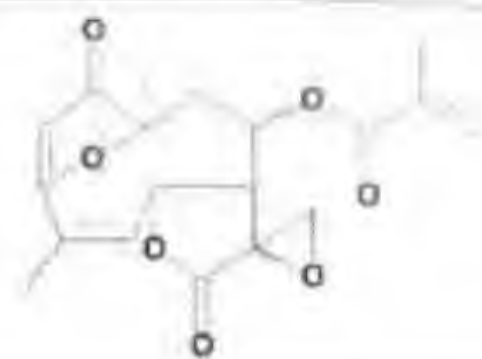
333 No name 242

Proteopsis argentea



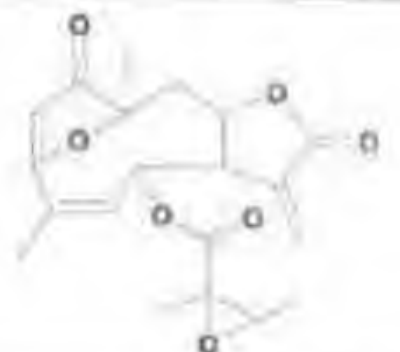
335 No name 238

Calea pilosa



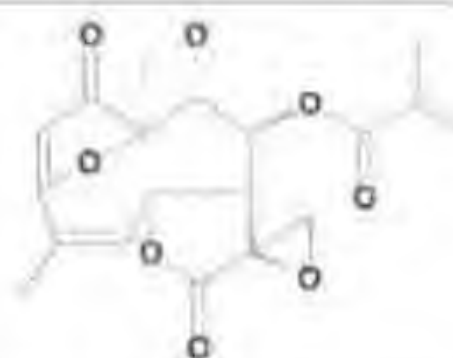
330 No name 238

Calea pilosa



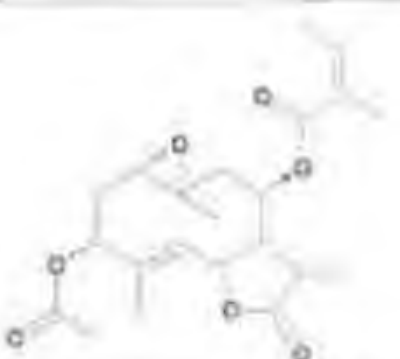
332 No name 242

Proteopsis argentea



334 No name 238

Calea pilosa



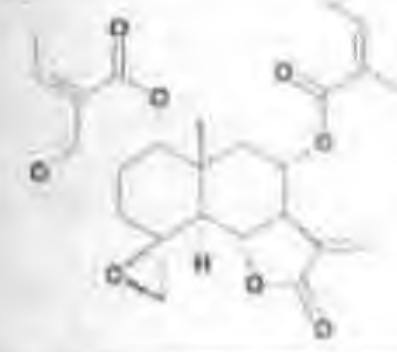
336 No name 238

Calea pilosa



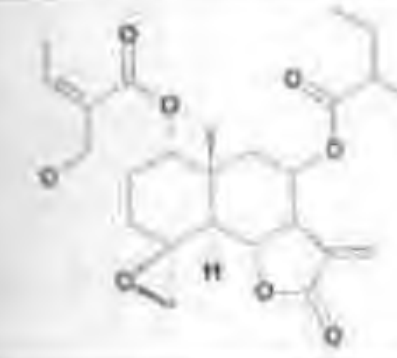
337 No name 243

Aspilia parvifolia



339 No name 245

Dimerostemma lippides



341 No name 245

Dimerostemma lippides



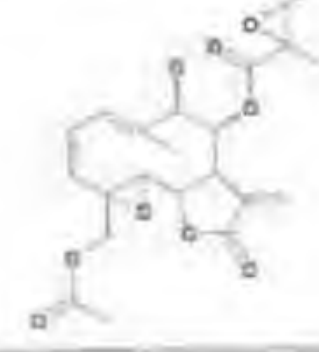
343 Globularicisin 247

Globularia alypum



338 2,3-Epoxyjuanislamin 244

Calea urticifolia



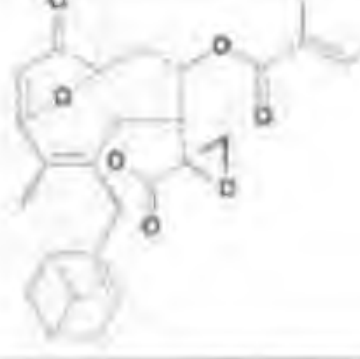
340 Malfusin 246

Melampodium diffusum



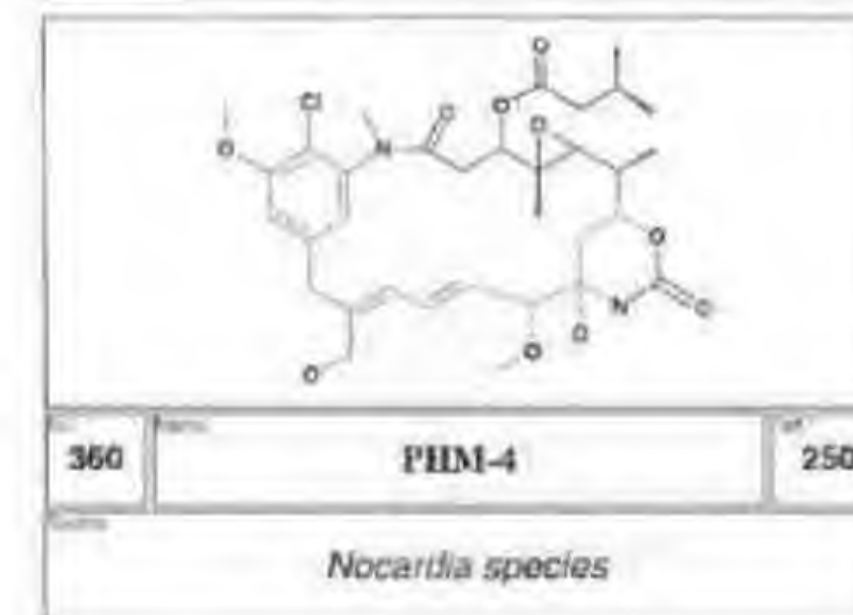
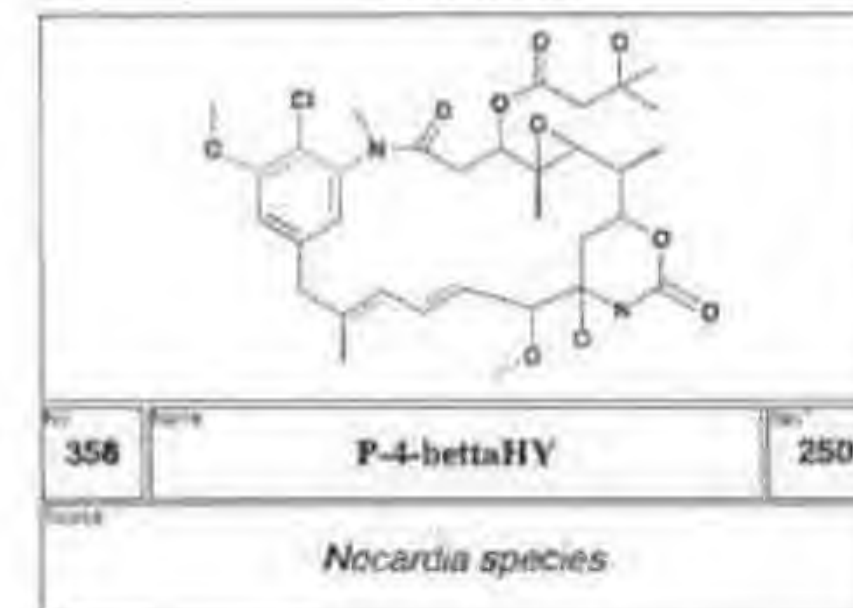
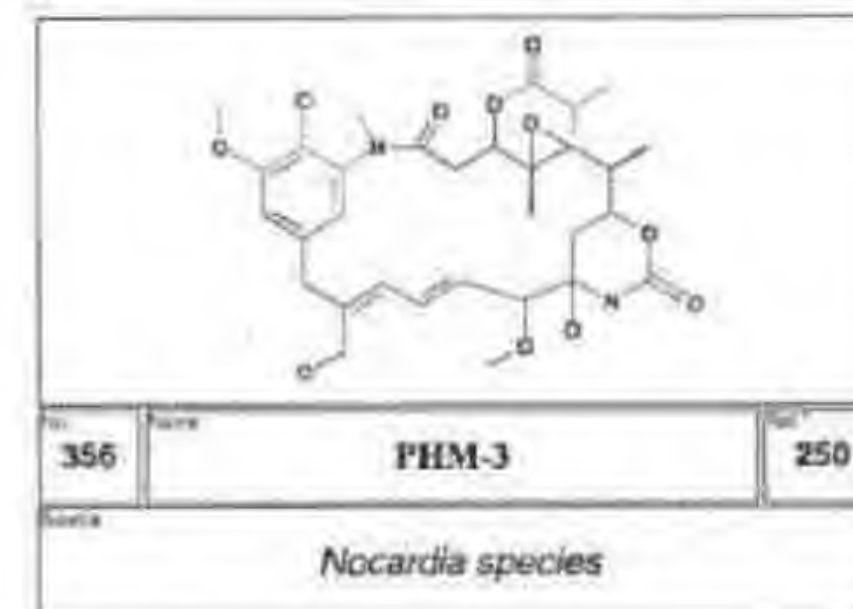
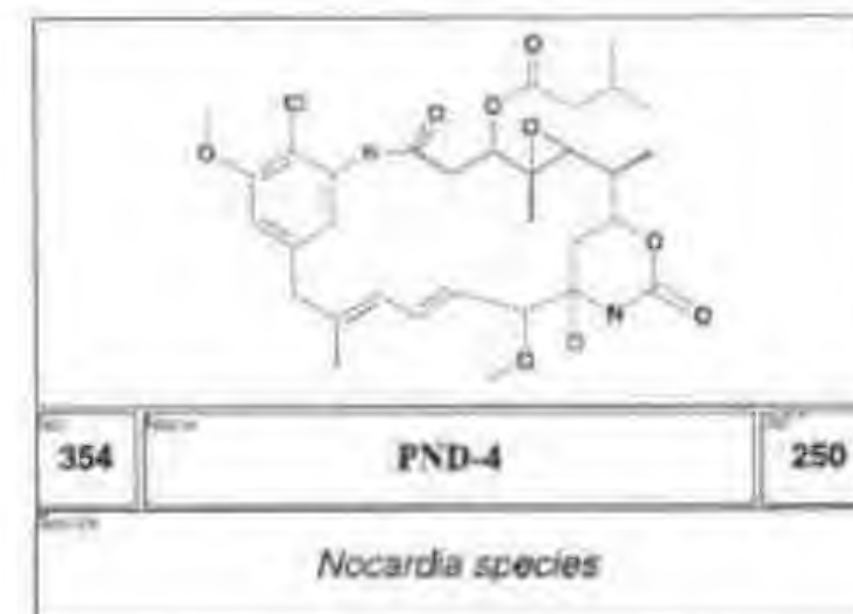
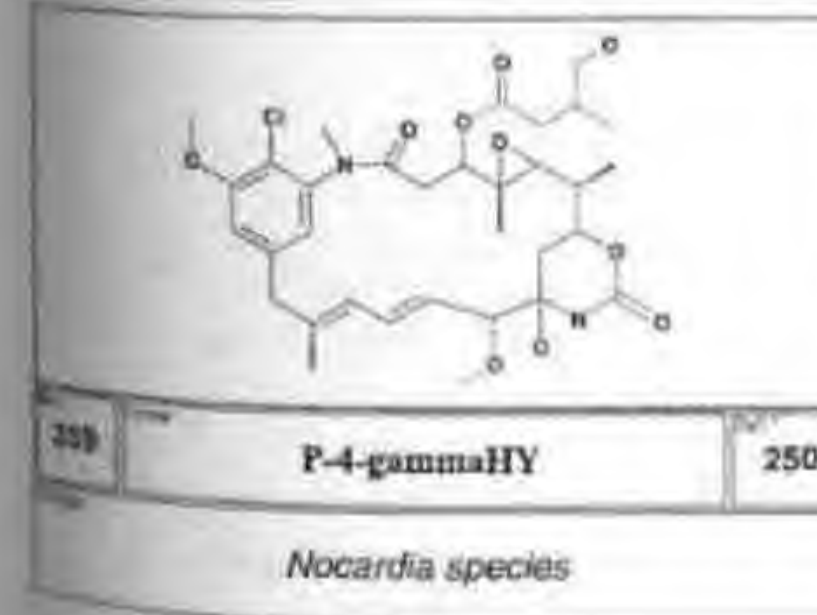
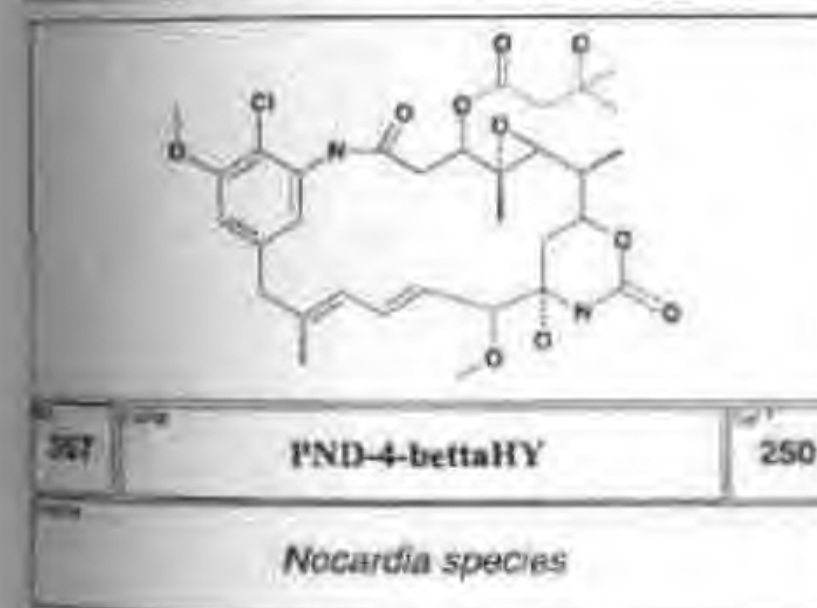
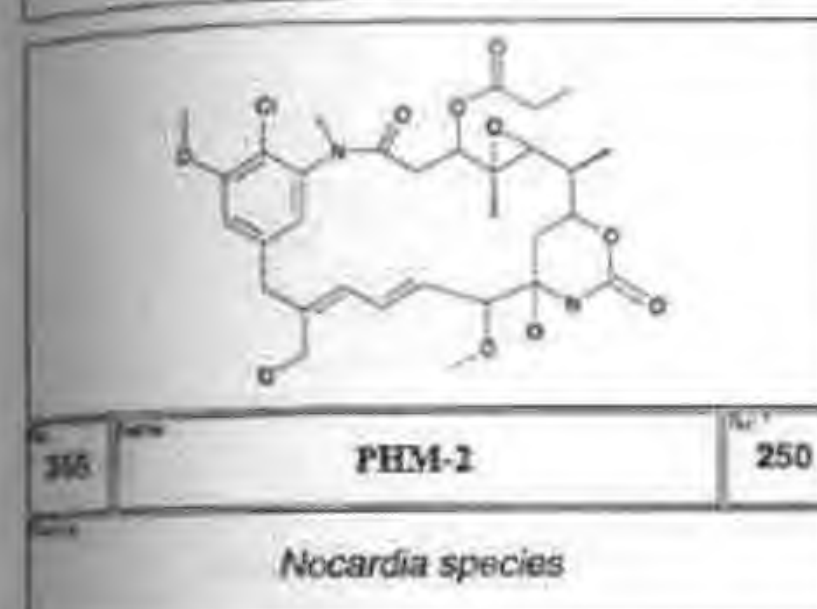
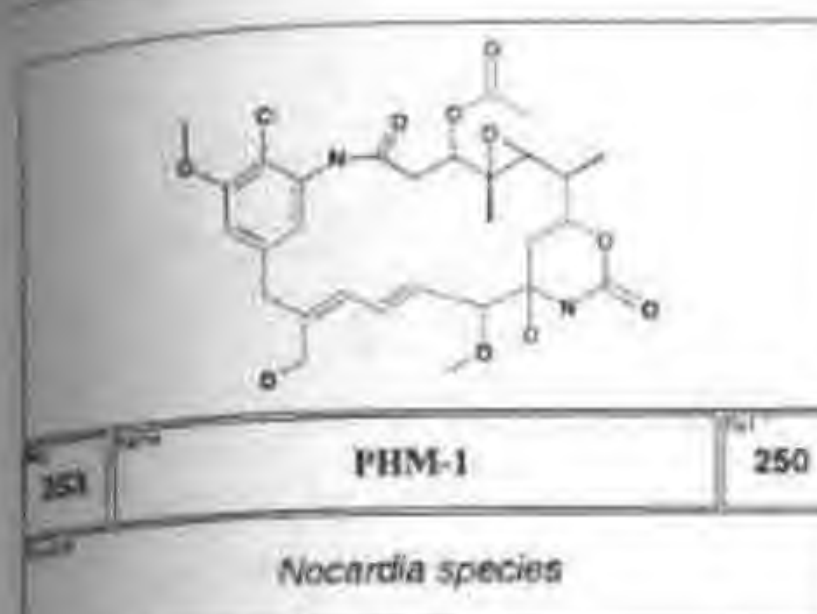
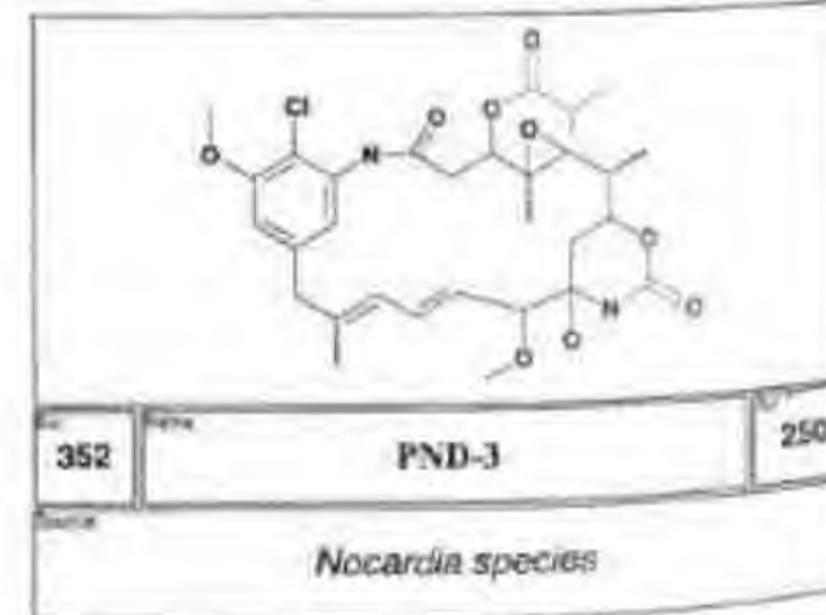
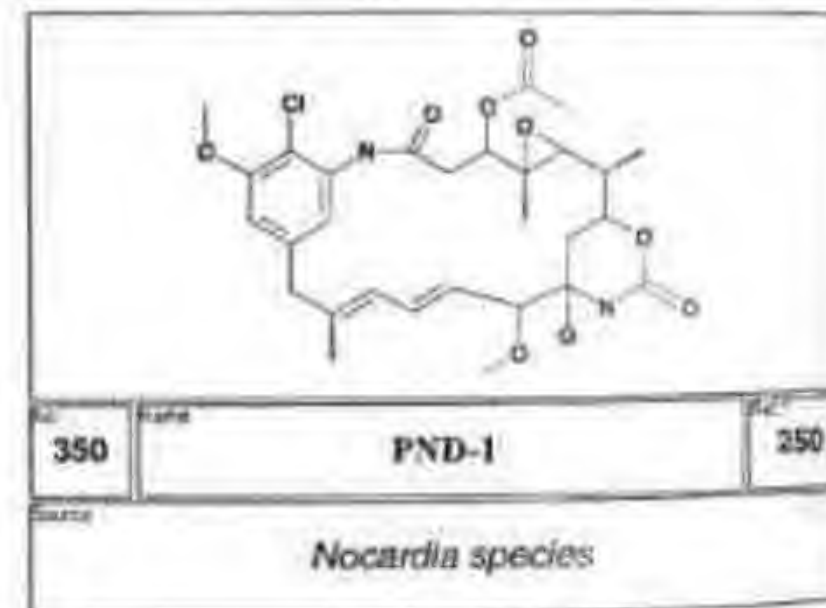
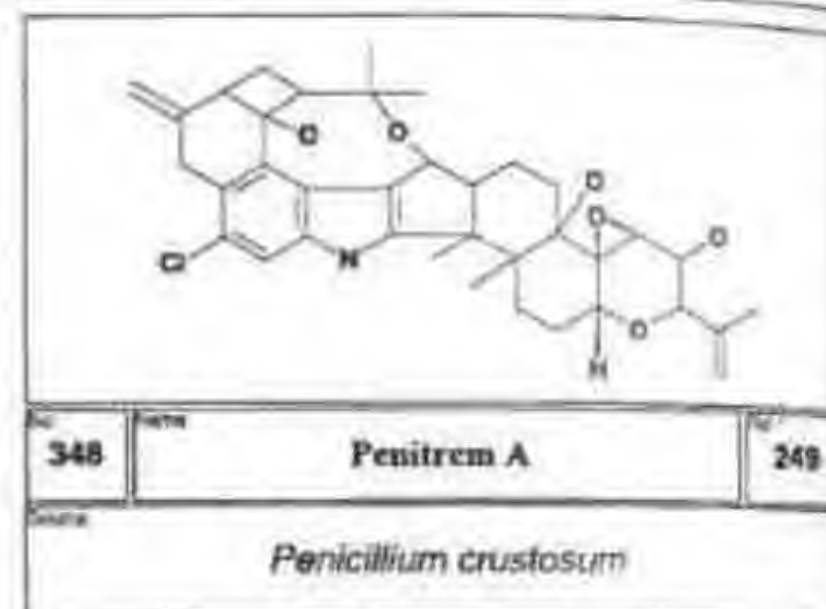
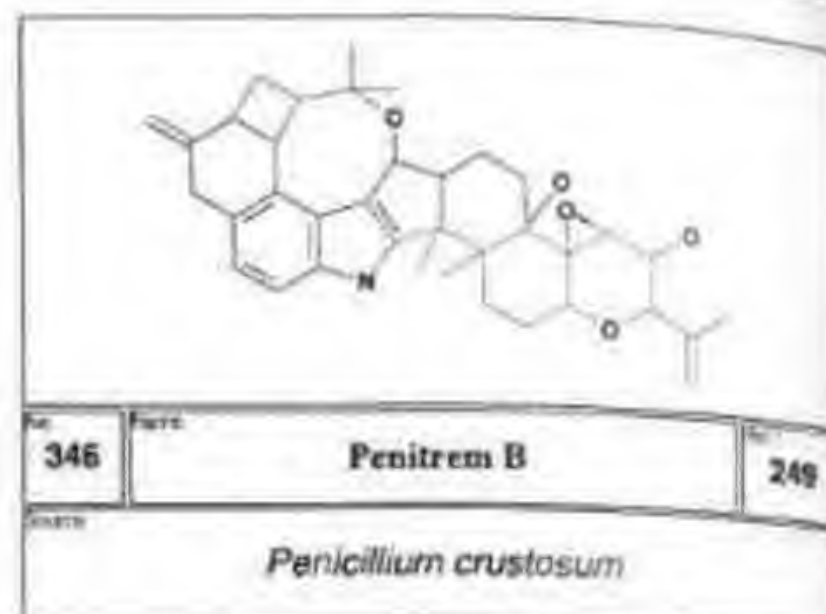
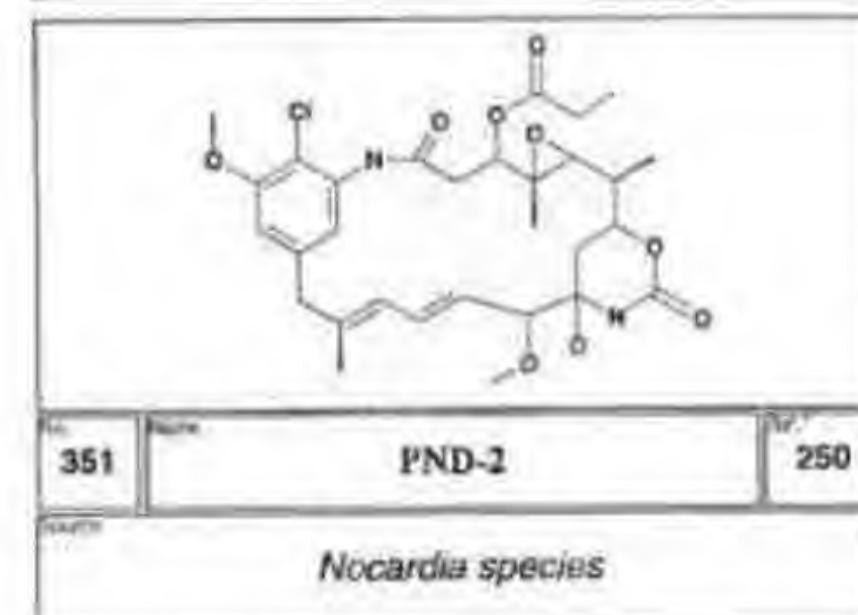
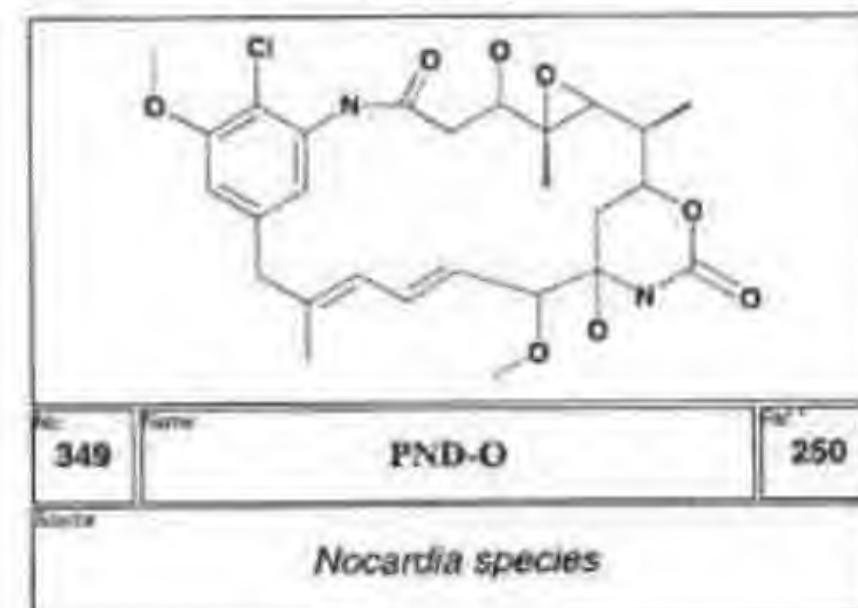
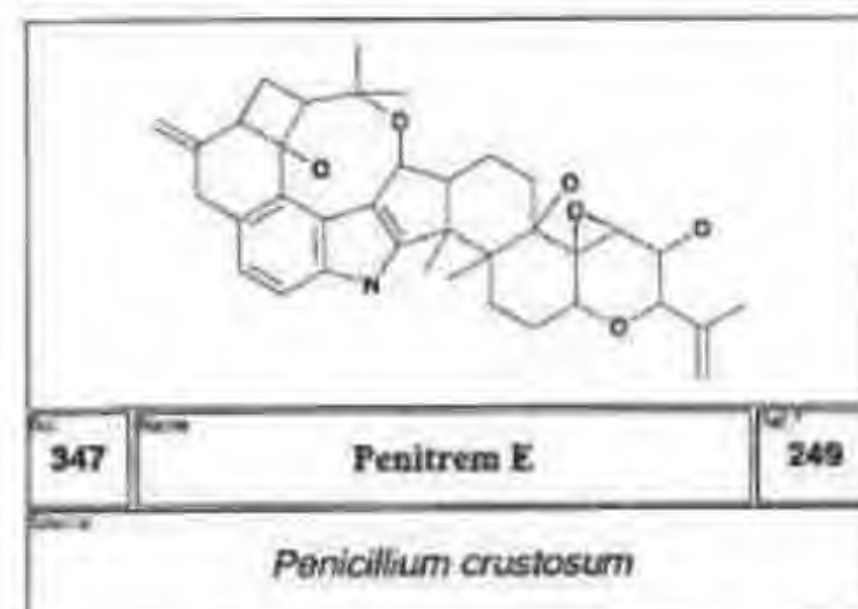
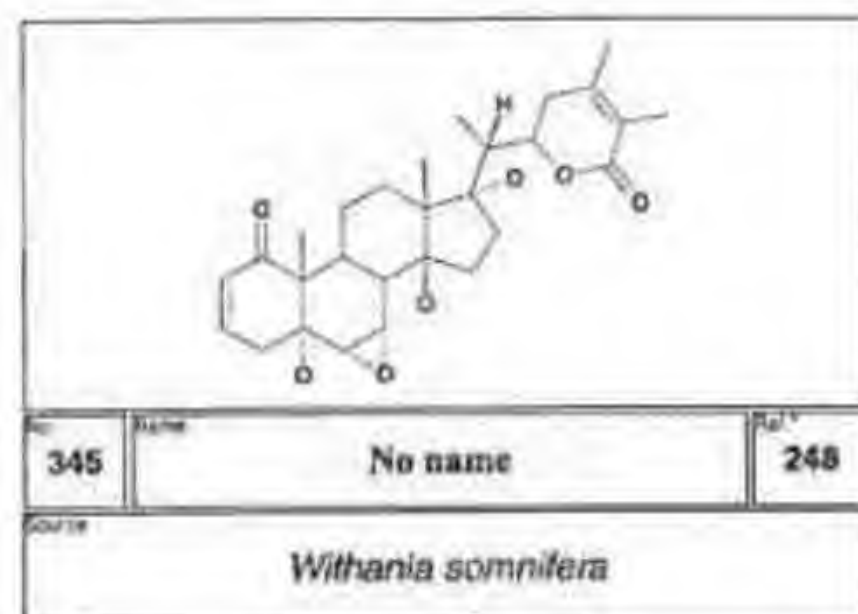
342 Globularidin 247

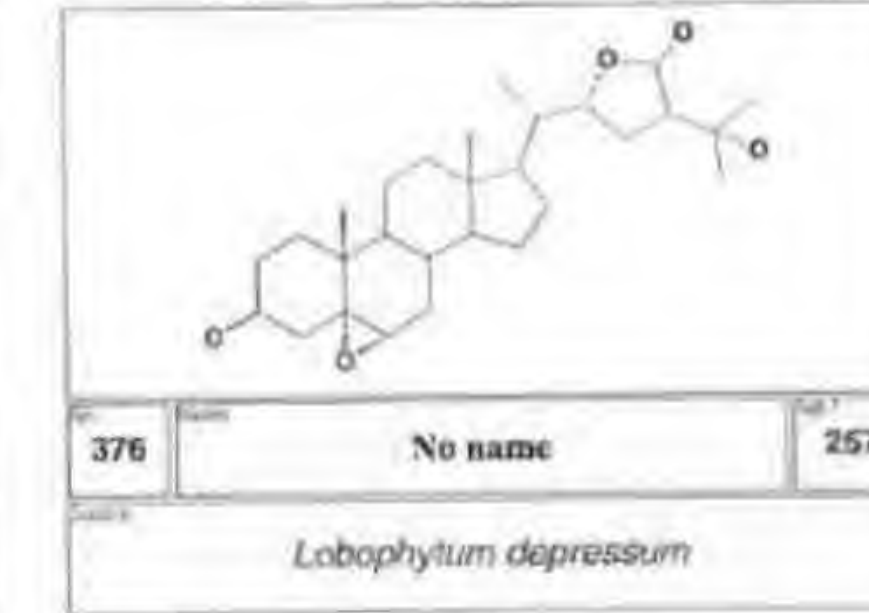
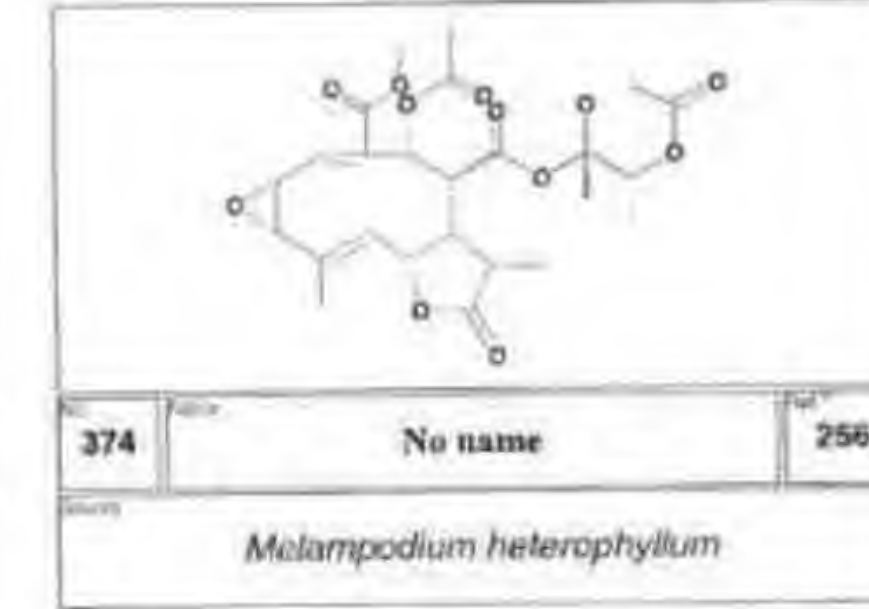
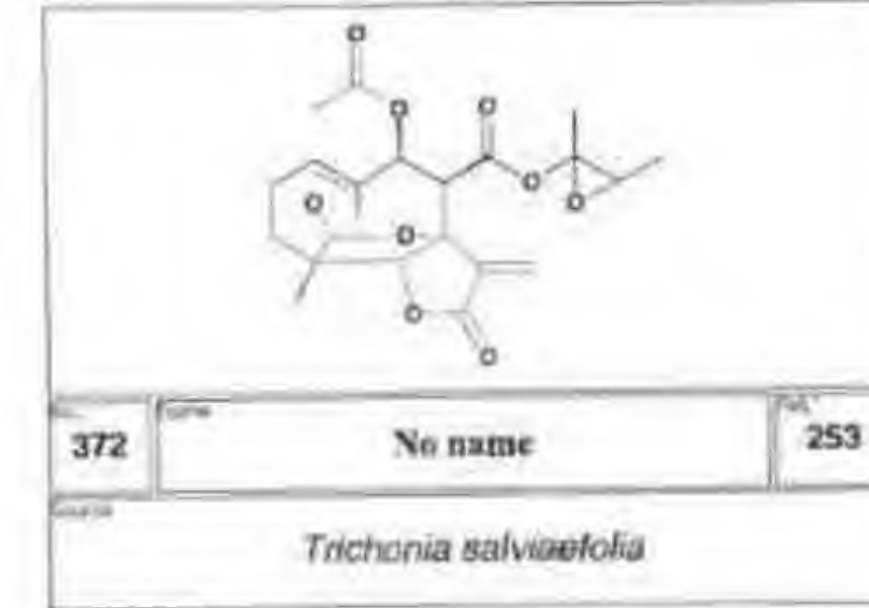
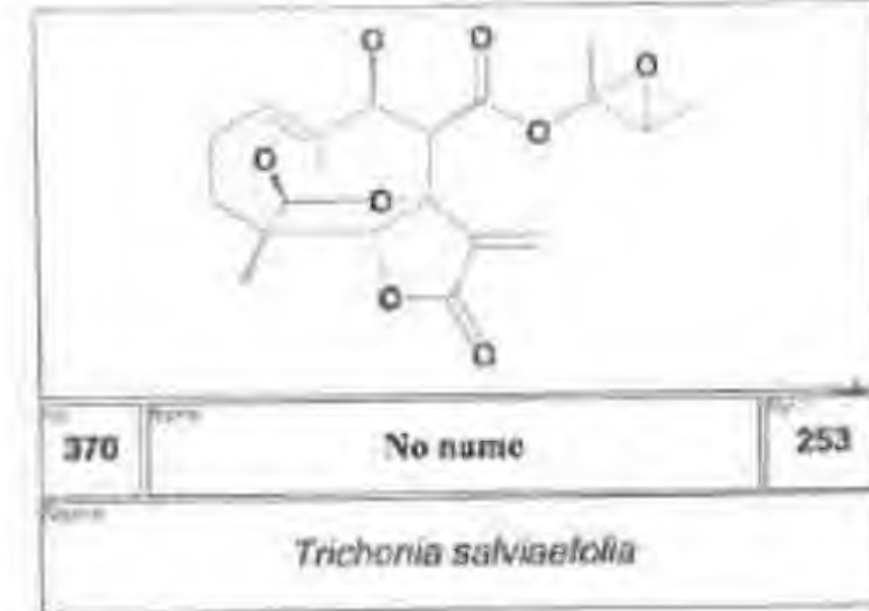
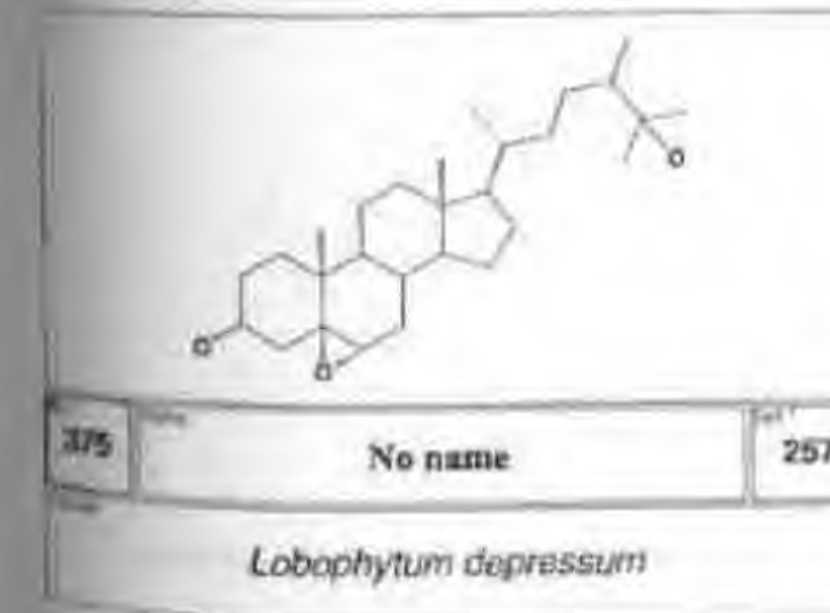
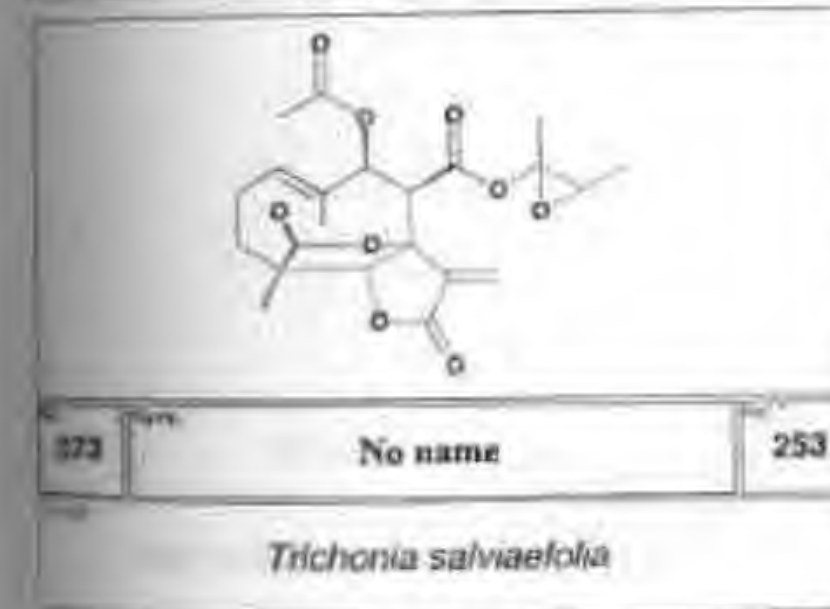
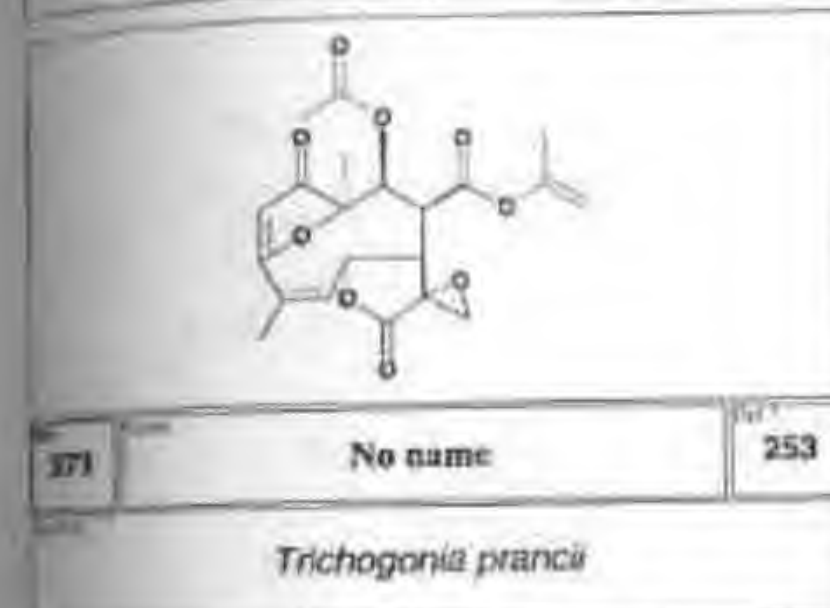
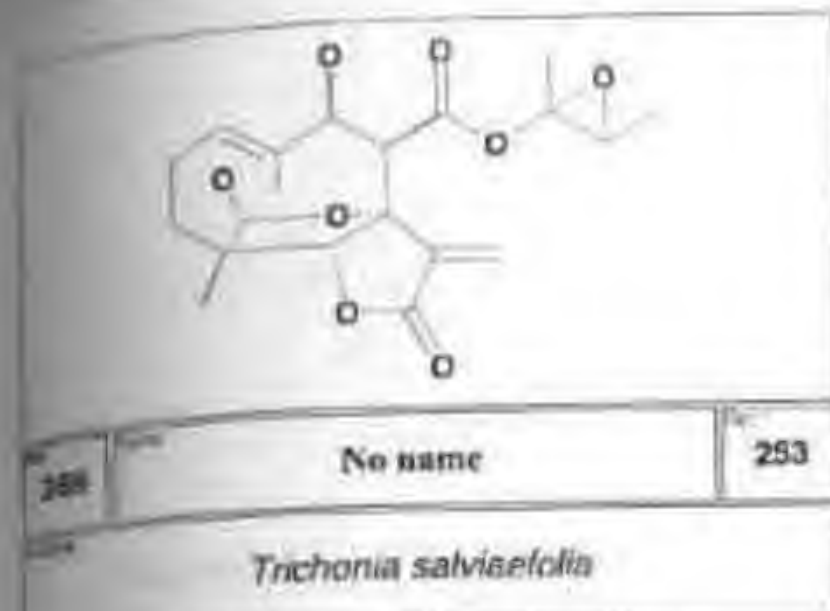
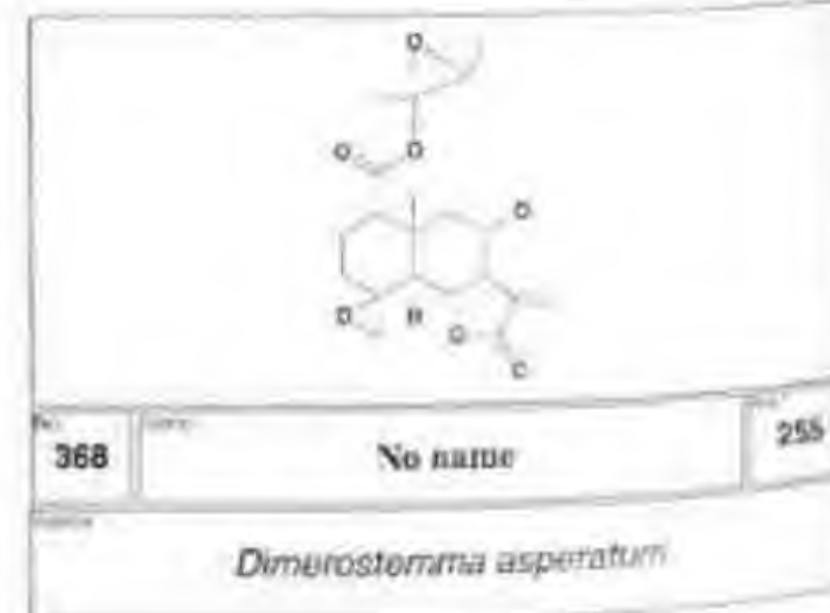
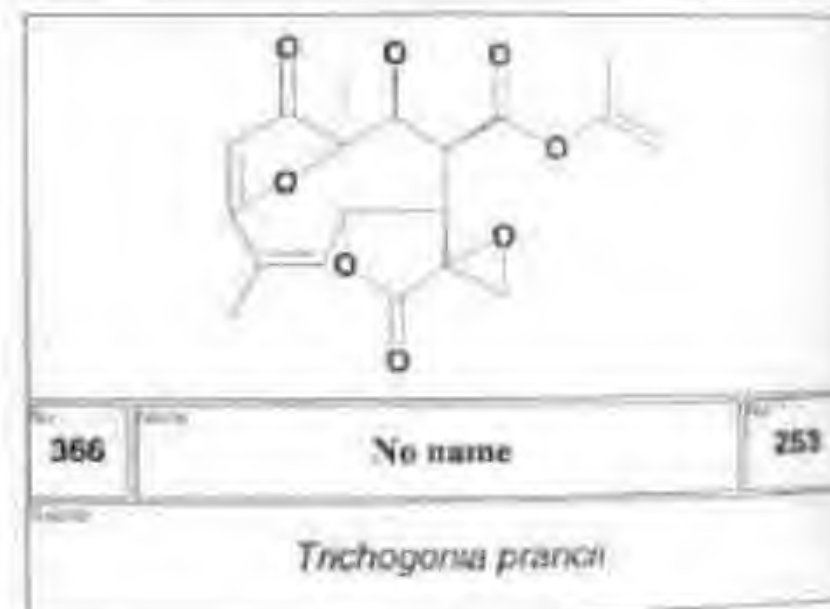
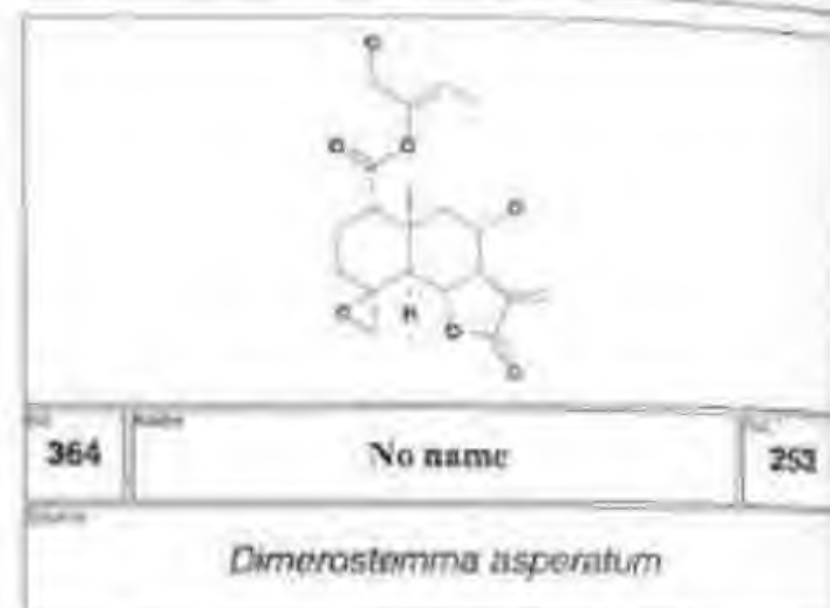
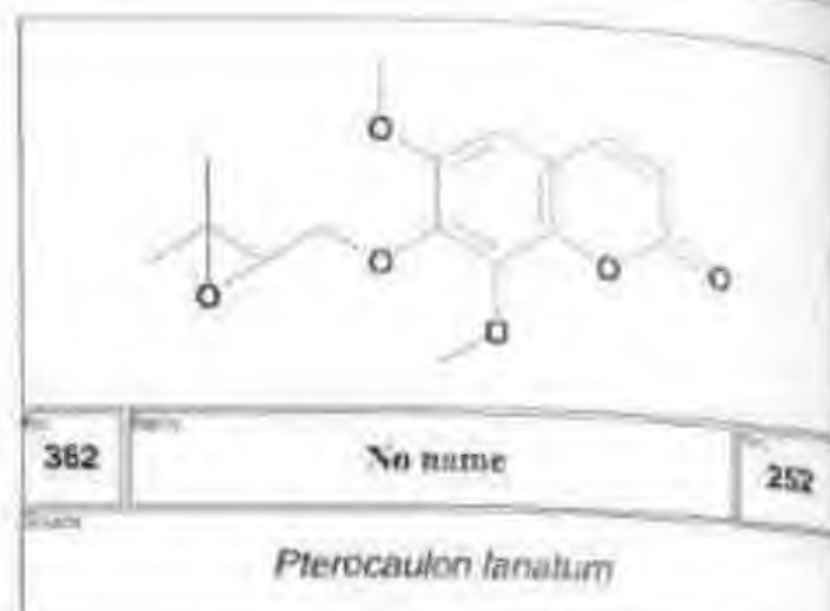
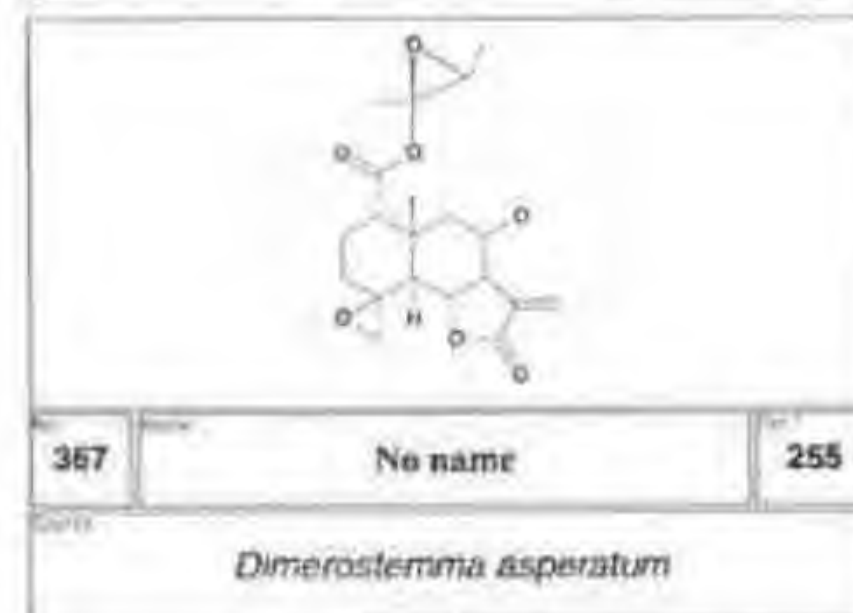
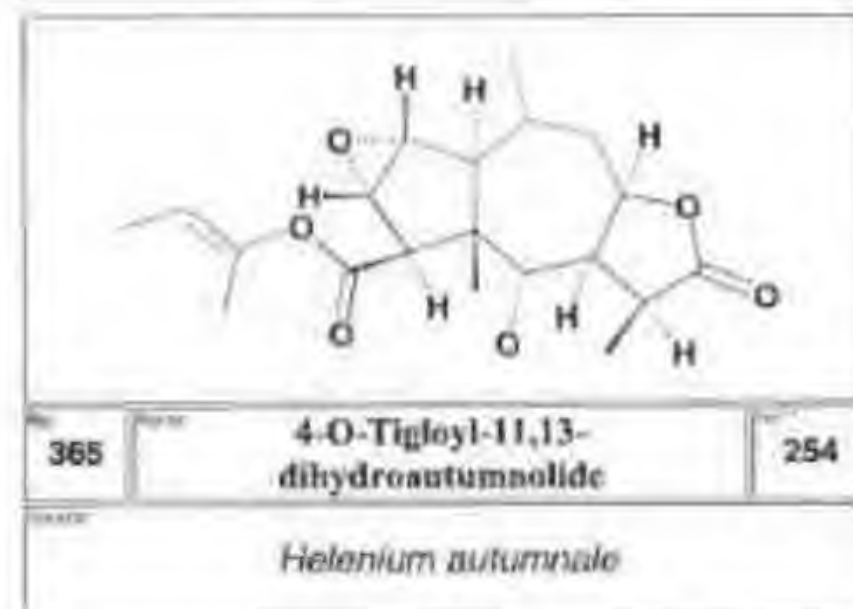
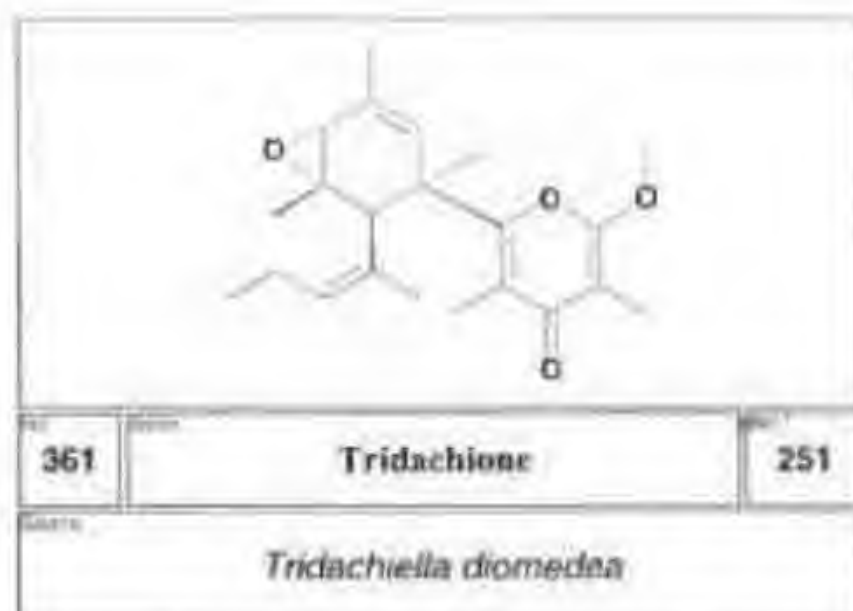
Globularia alypum

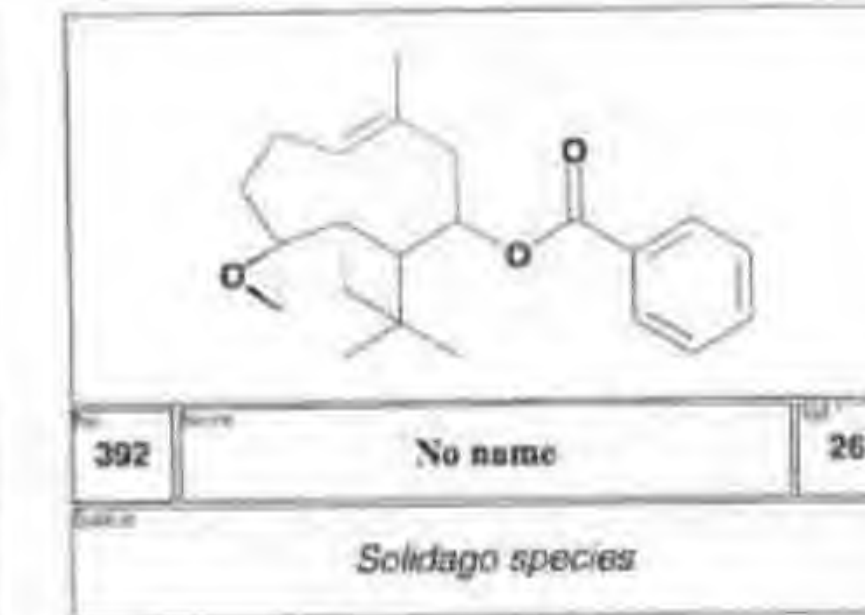
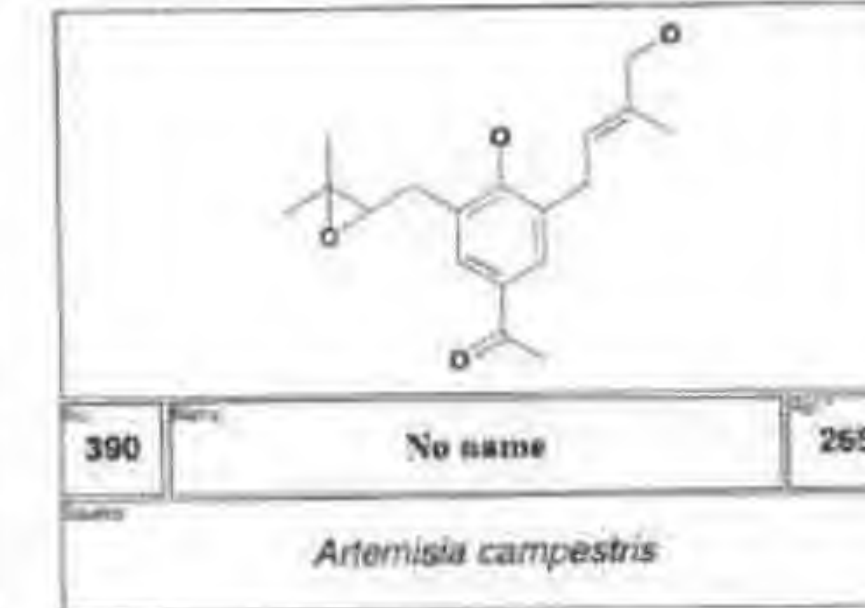
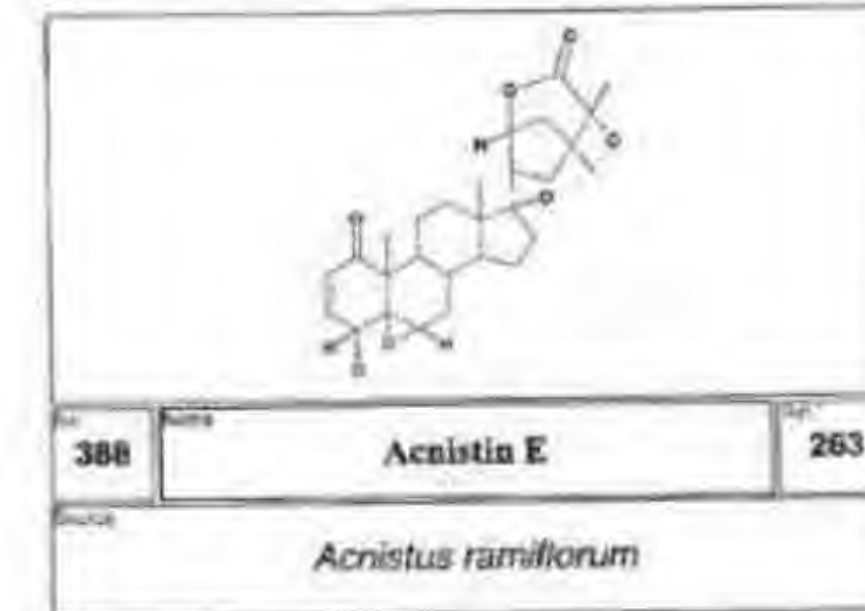
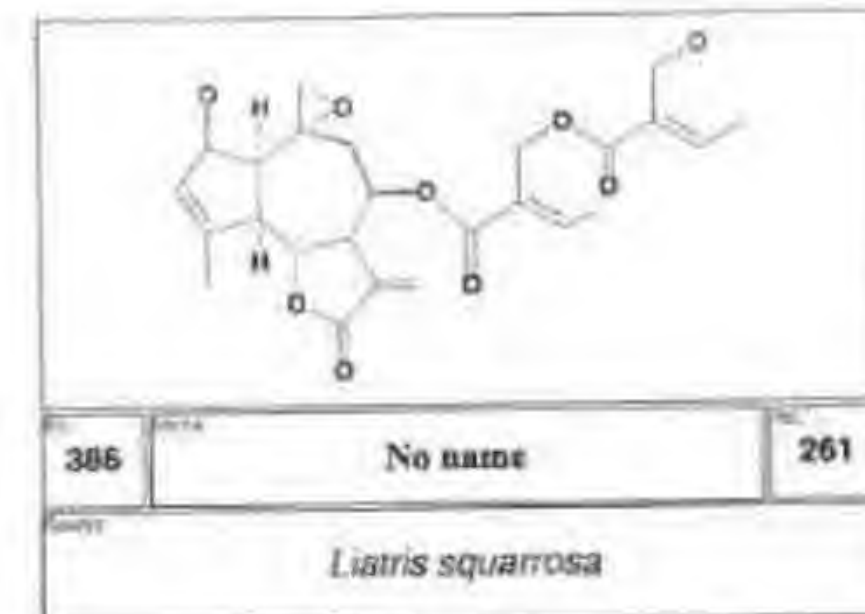
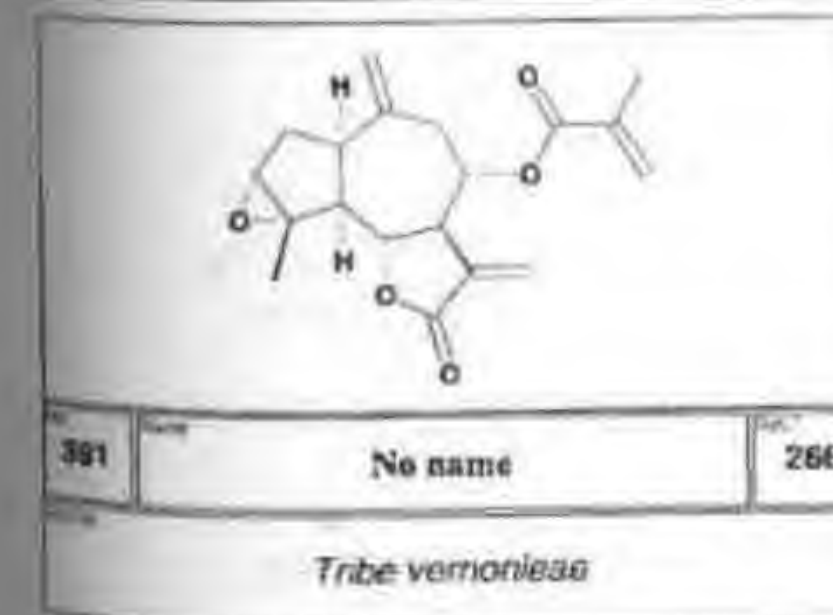
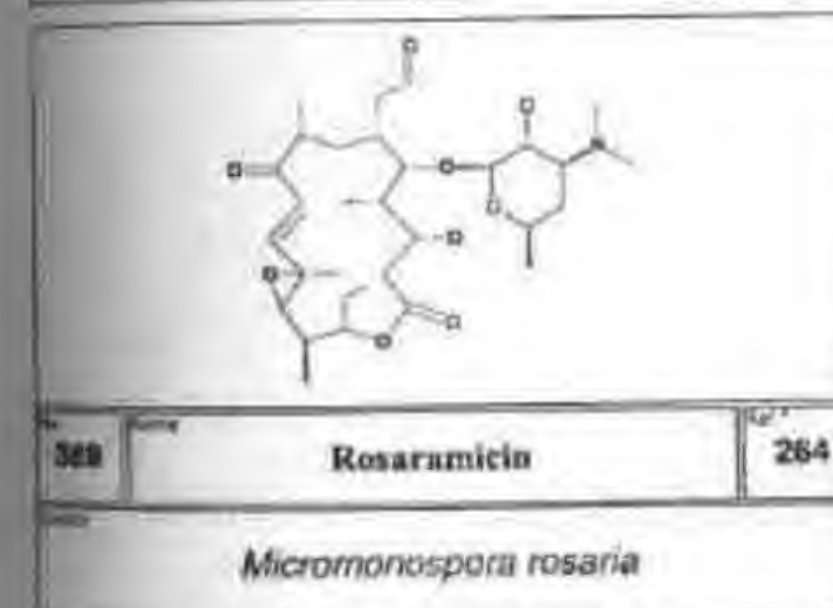
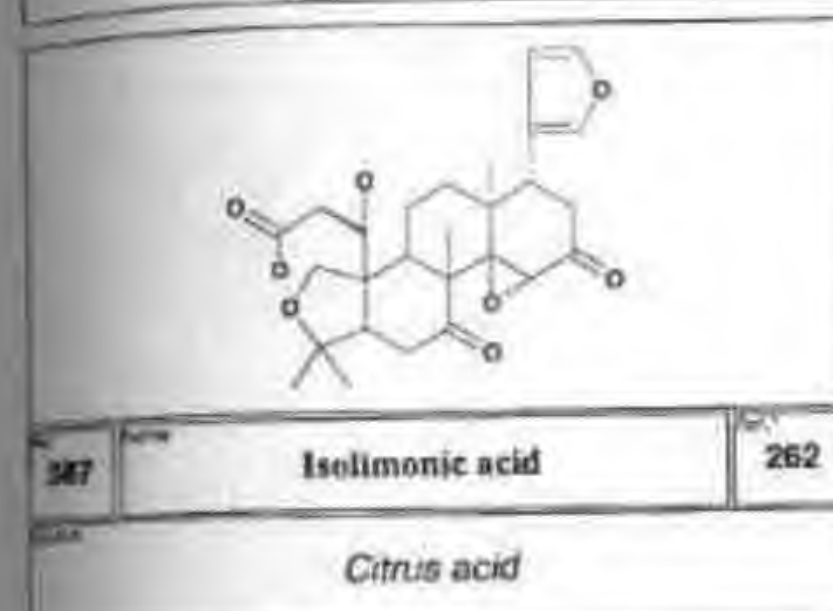
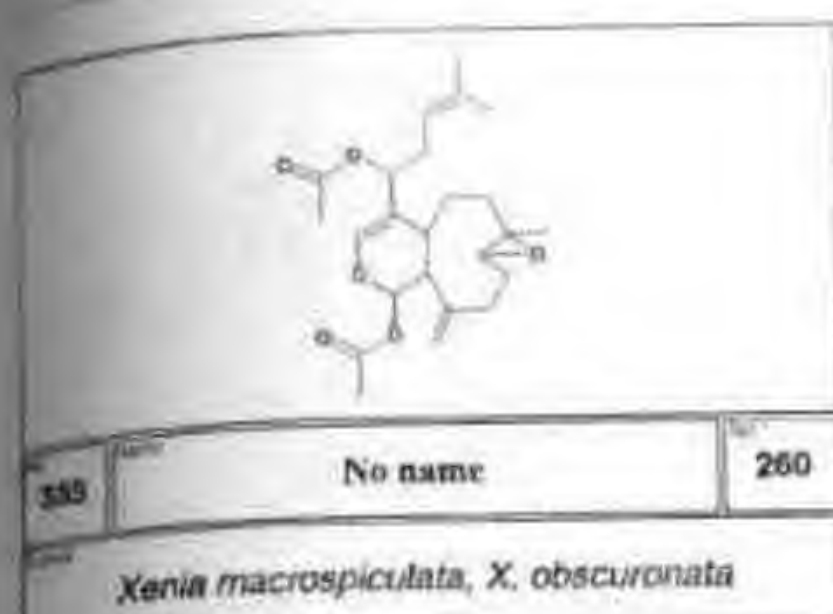
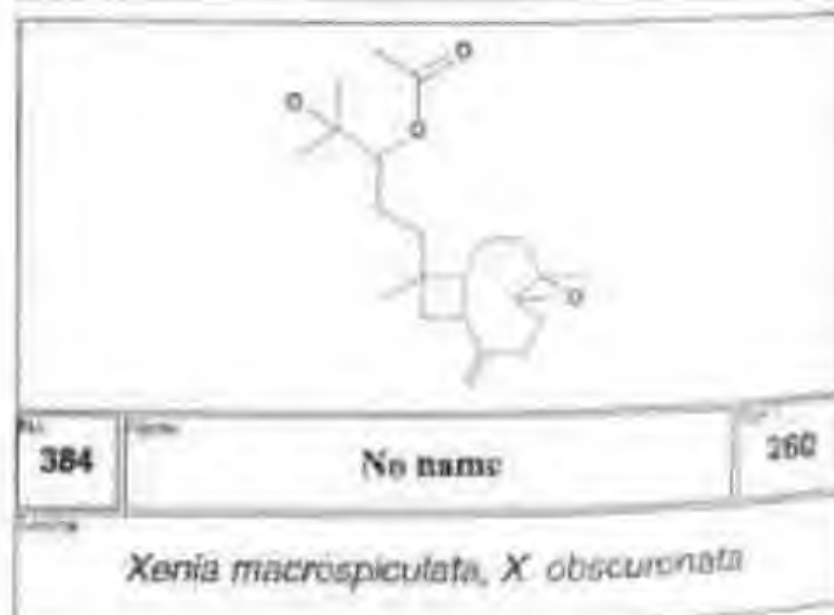
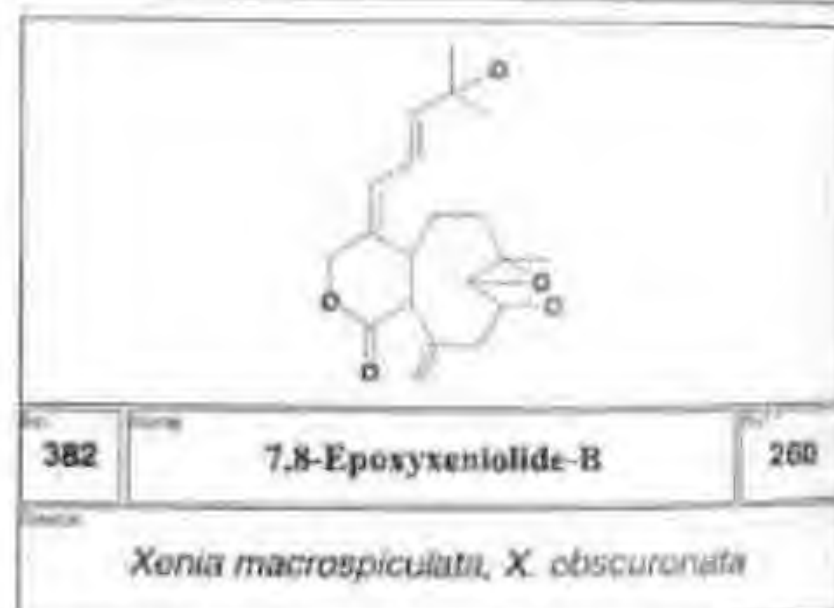
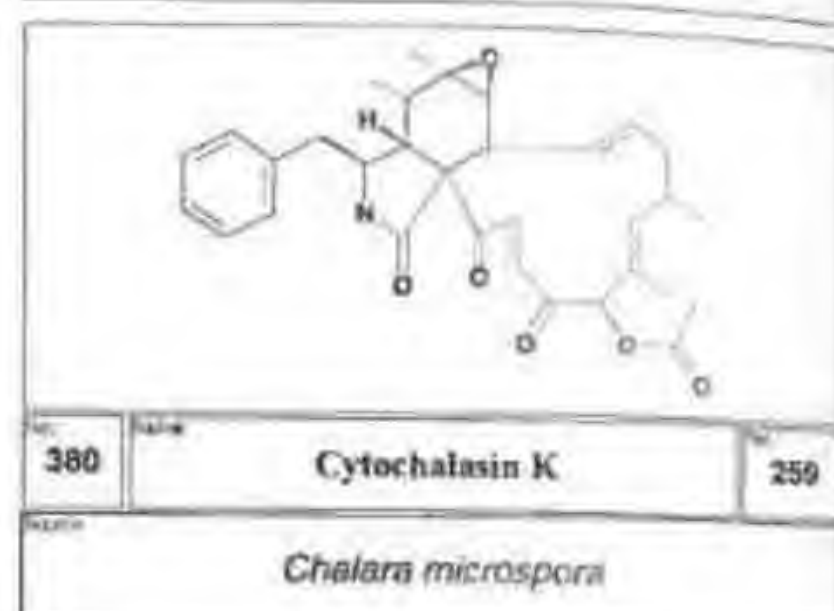
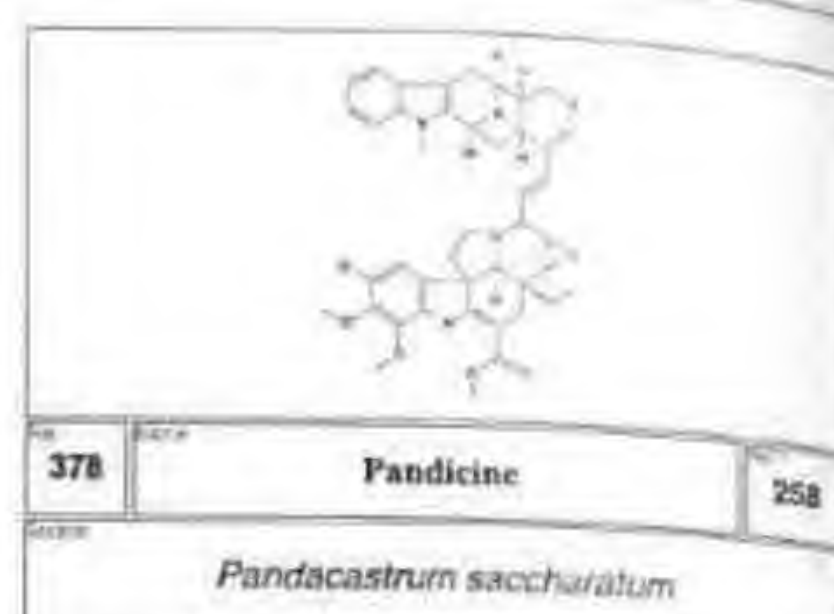
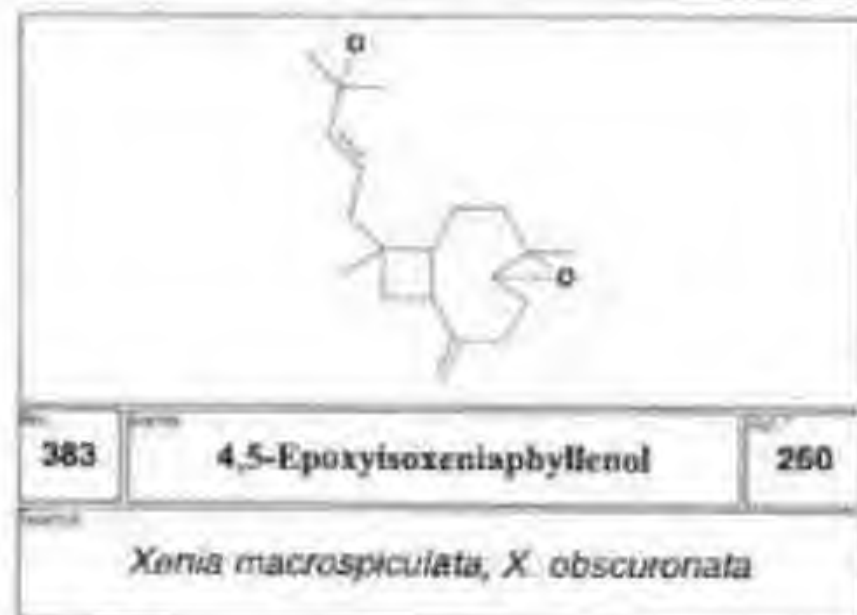
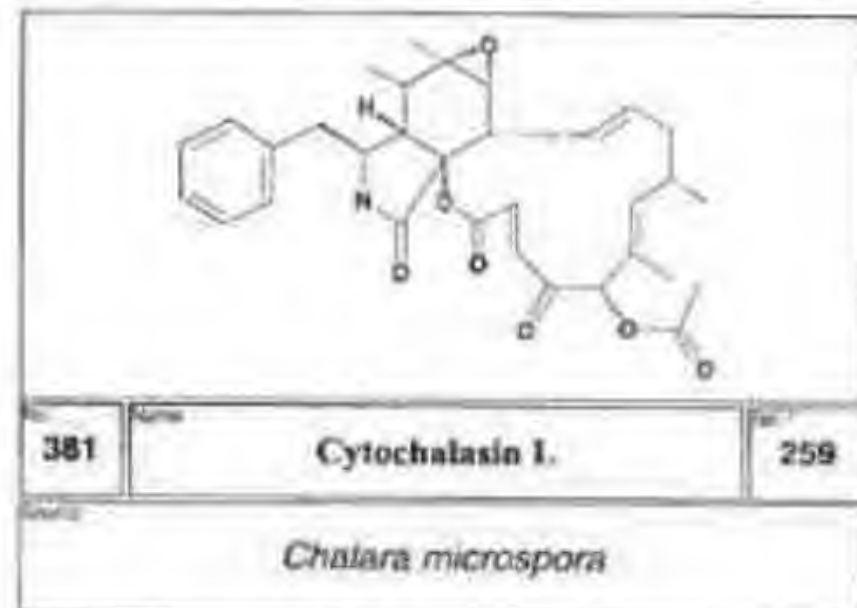
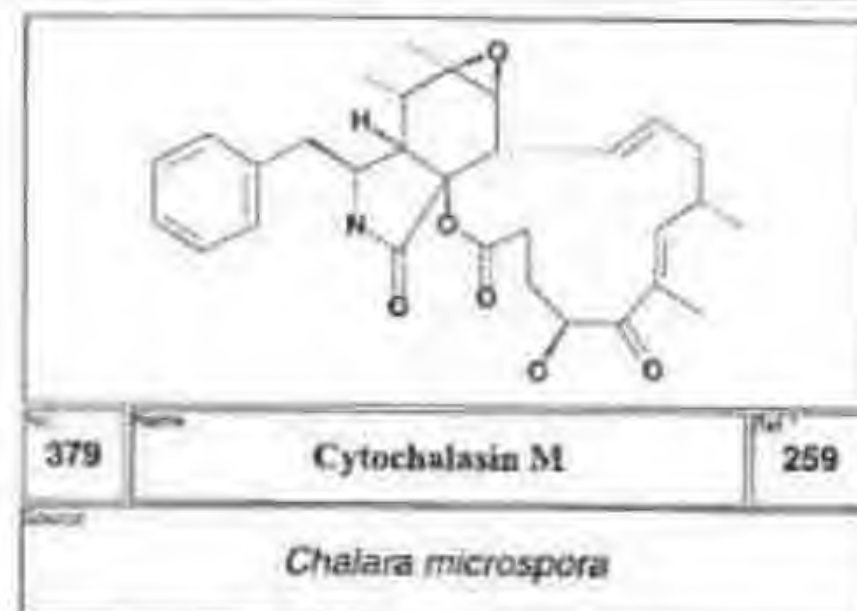
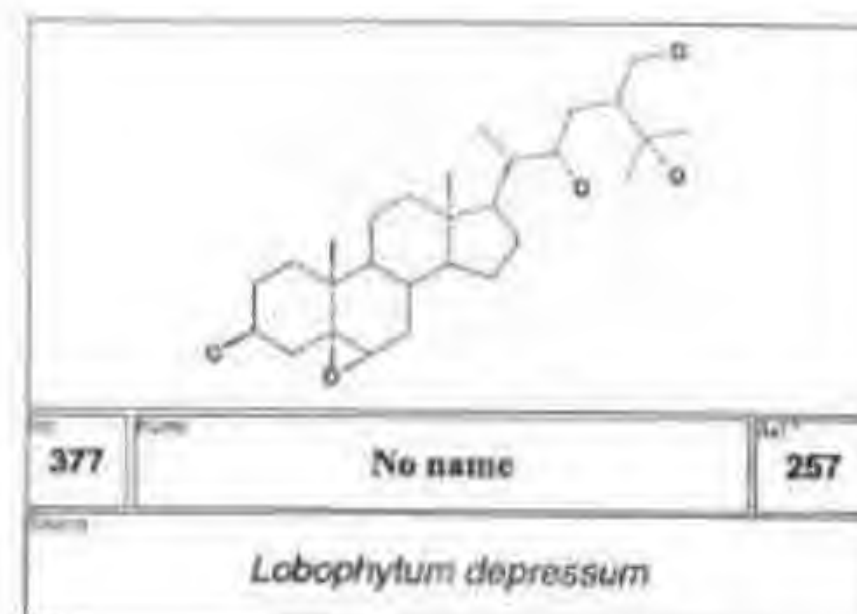


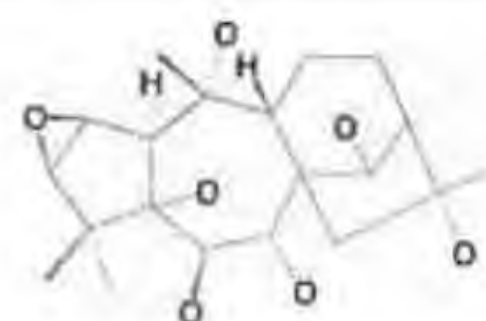
344 No name 238

Calea morii



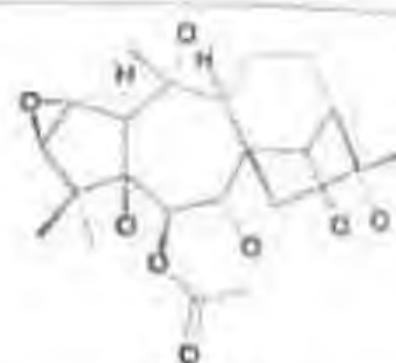






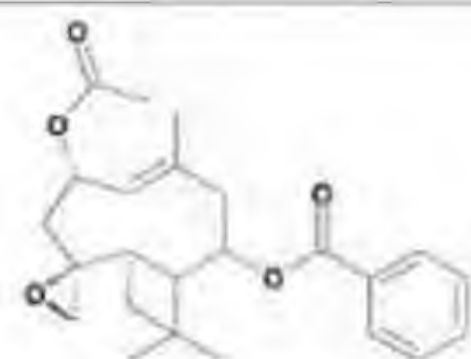
393 **Pieristoxin H** 268

Pieris japonica



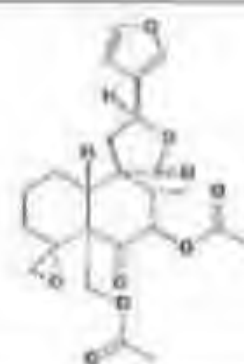
394 **Kalmitoxin IV** 269

Kalmia japonica



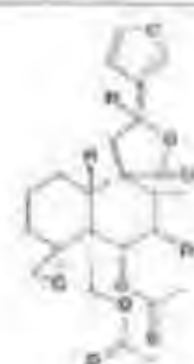
395 **No name** 270

Solidago species



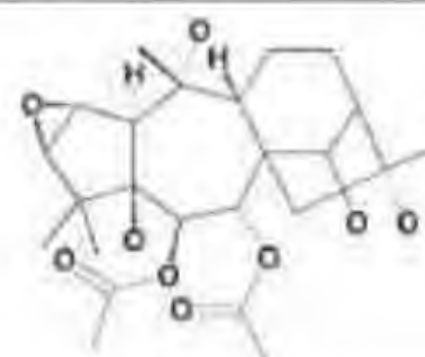
397 **Capitatin** 271

Teucrium capitatum



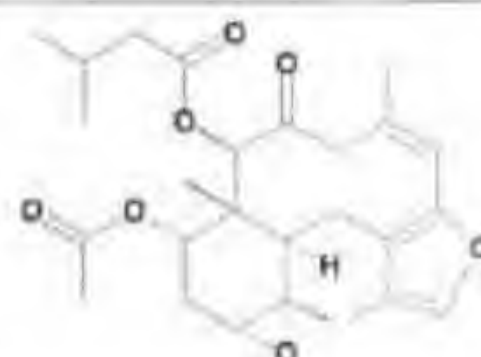
398 **Teuicapitatin** 271

Teucrium capitatum



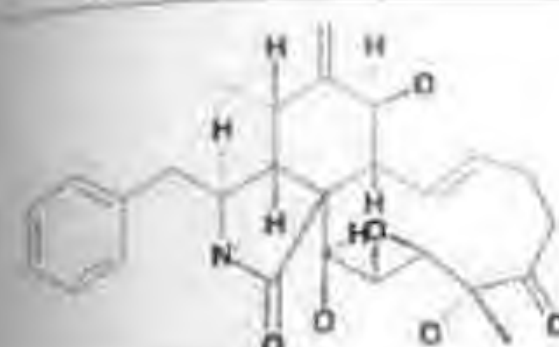
399 **Kalmitoxin V** 272

Kalmia latifolia



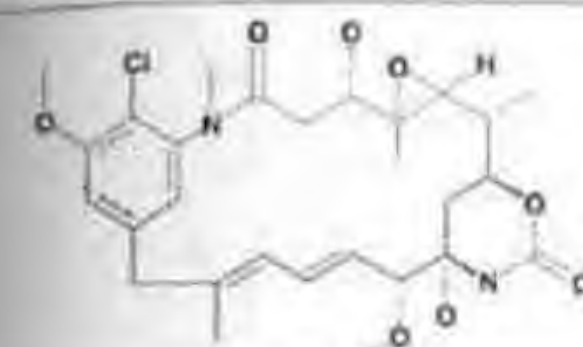
400 **No name** 273

Scytalium tentaculatum

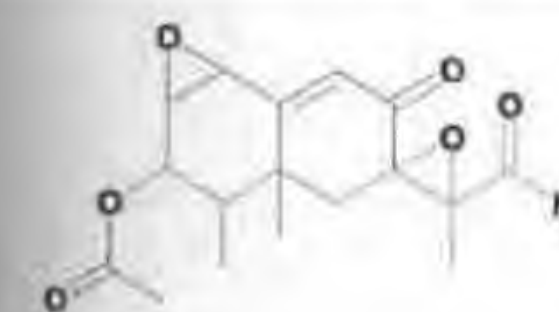


401 **Engleromycin** 274

Engleromyces goetzi

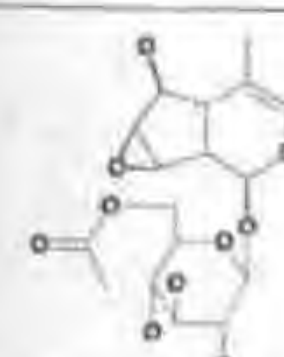


403 **Maytansinol** 276



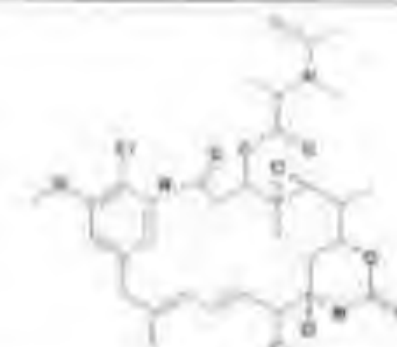
405 **Eremofortine E** 277

Penicillium roqueforti



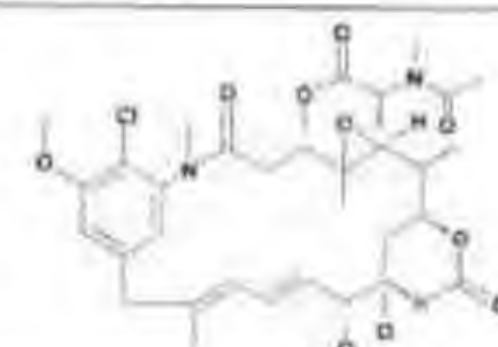
407 **No name** 278

Mentzelia species

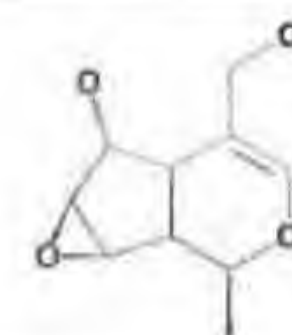


402 **Normaytansine** 275

Maytenus buchananii

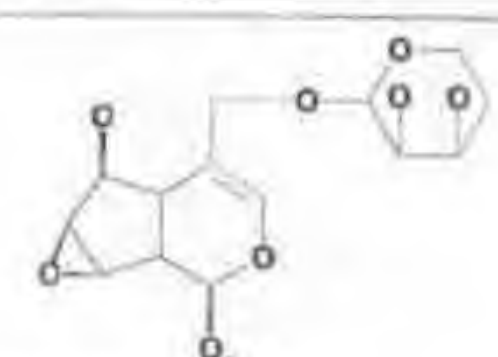


404 **Maytansine** 276



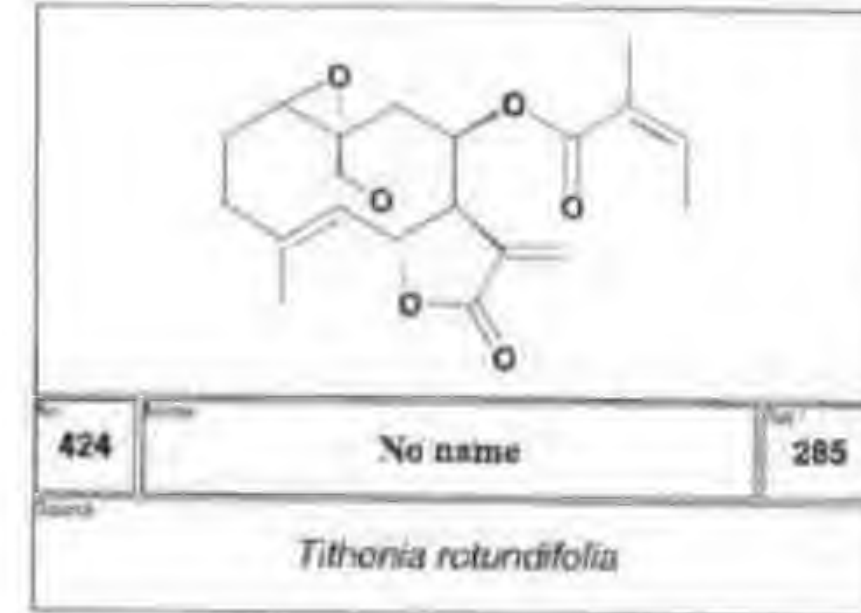
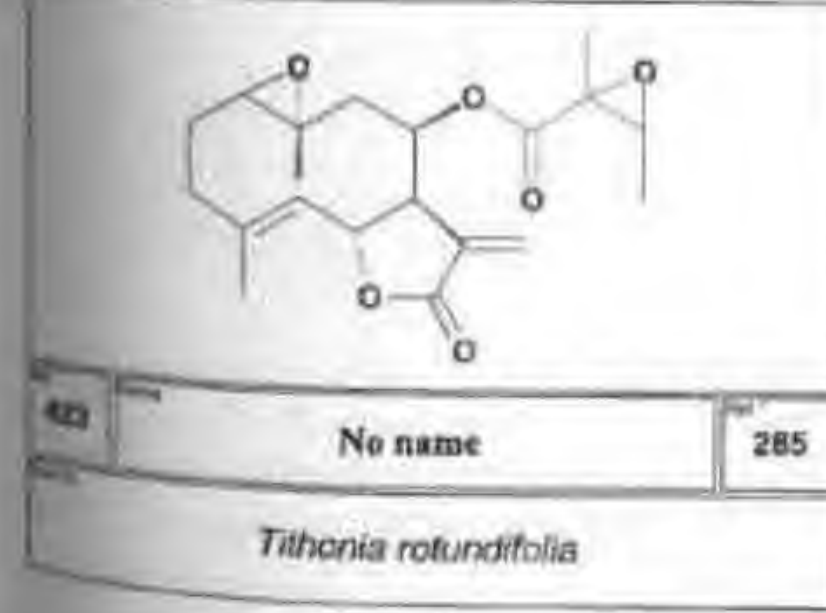
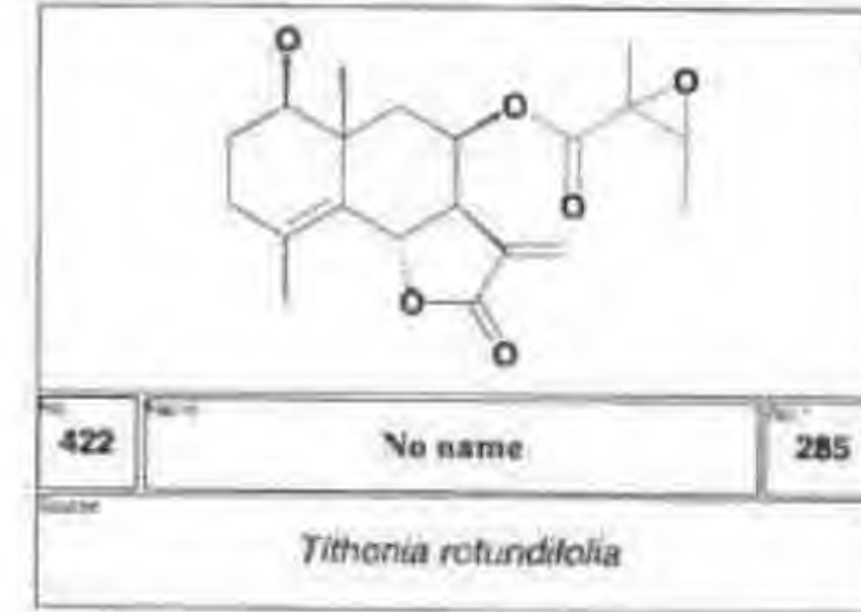
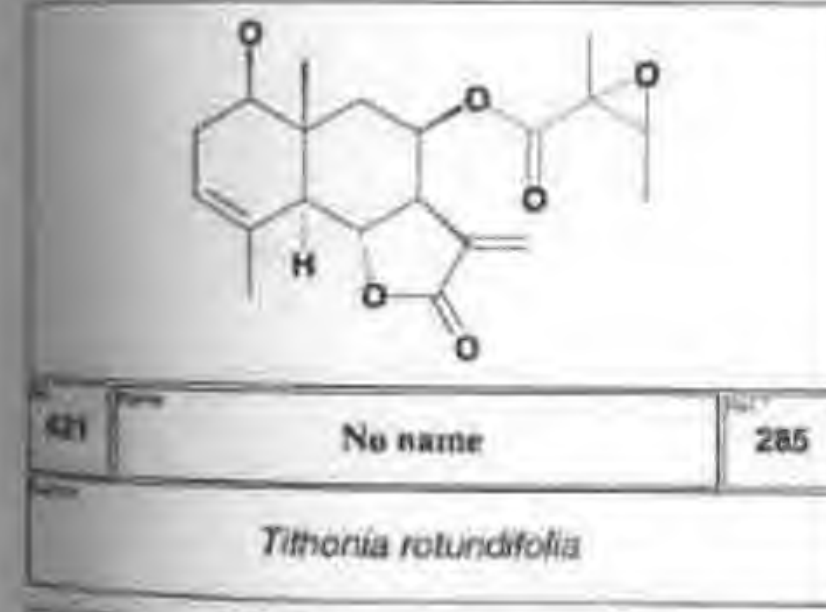
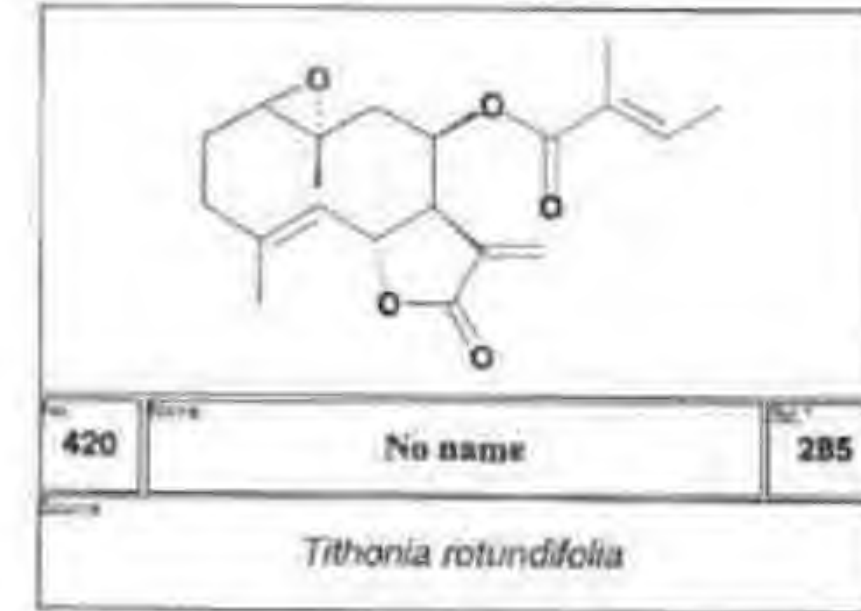
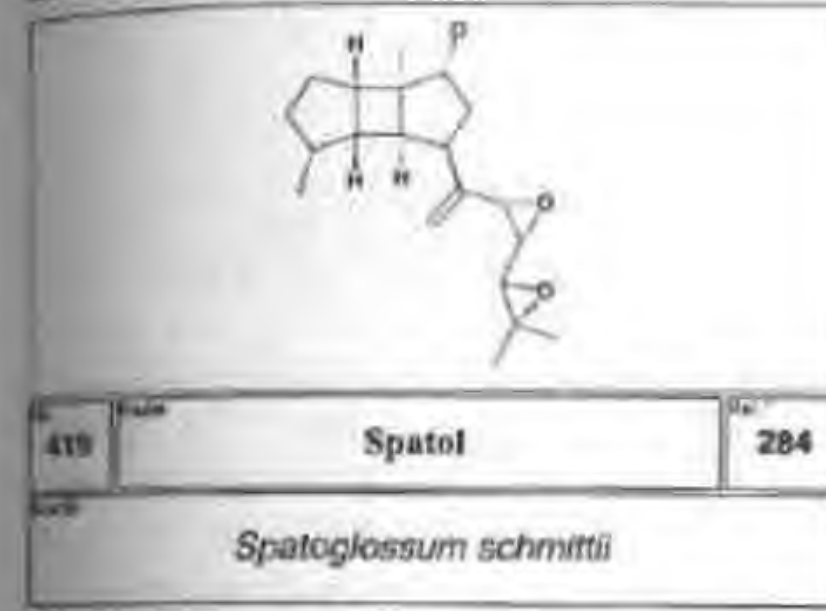
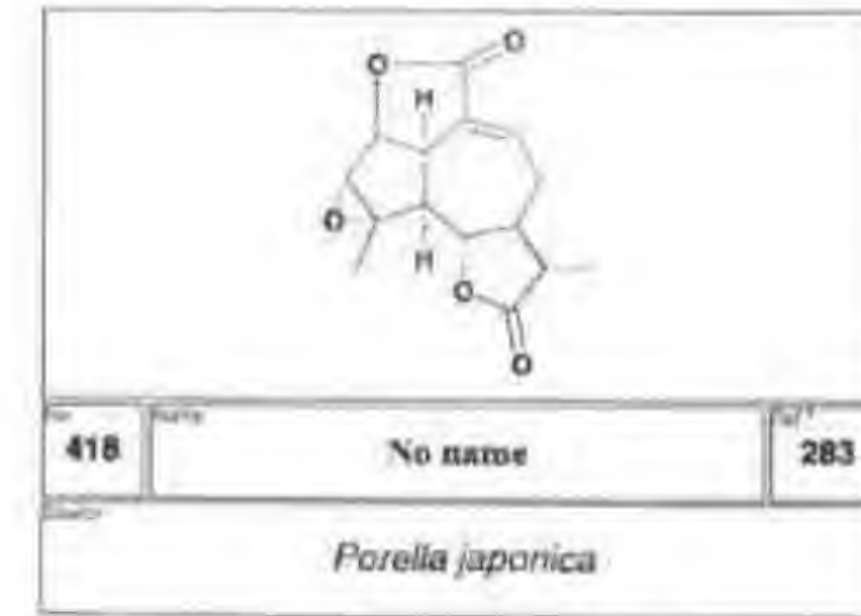
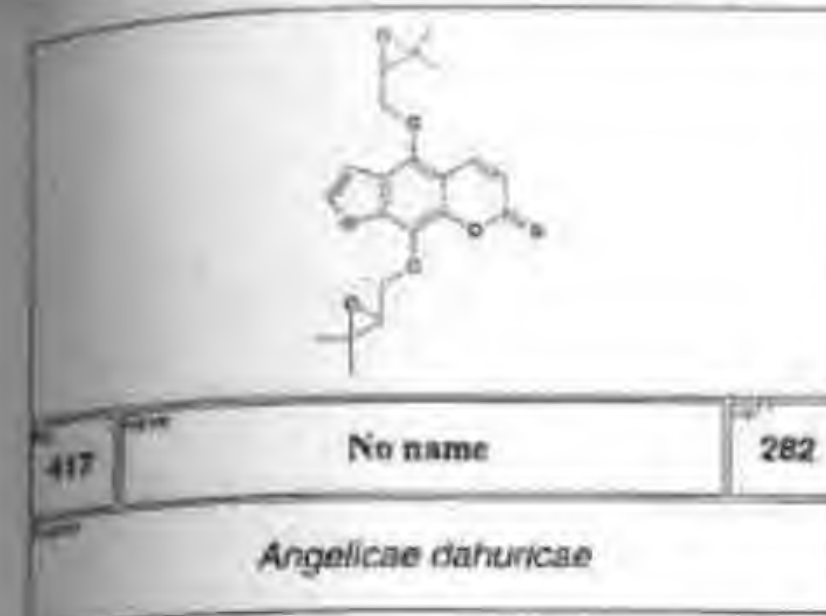
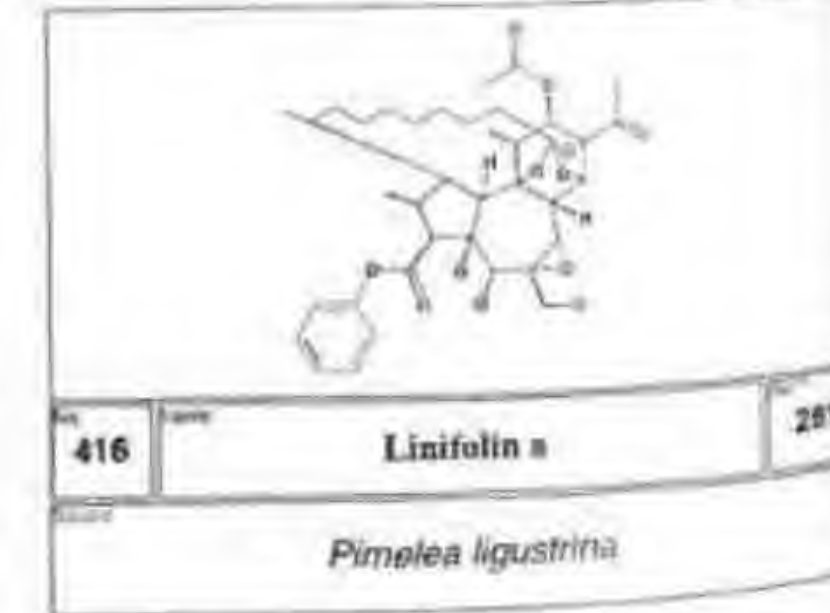
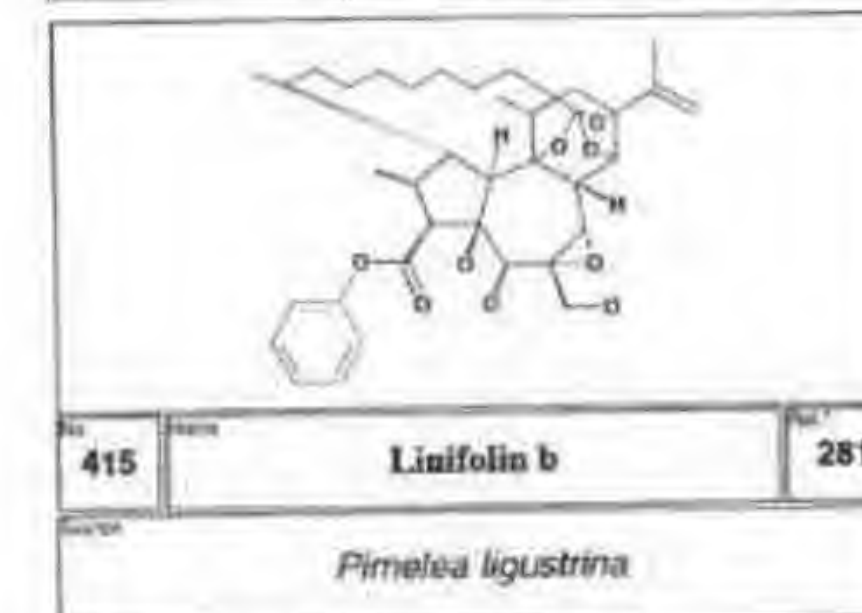
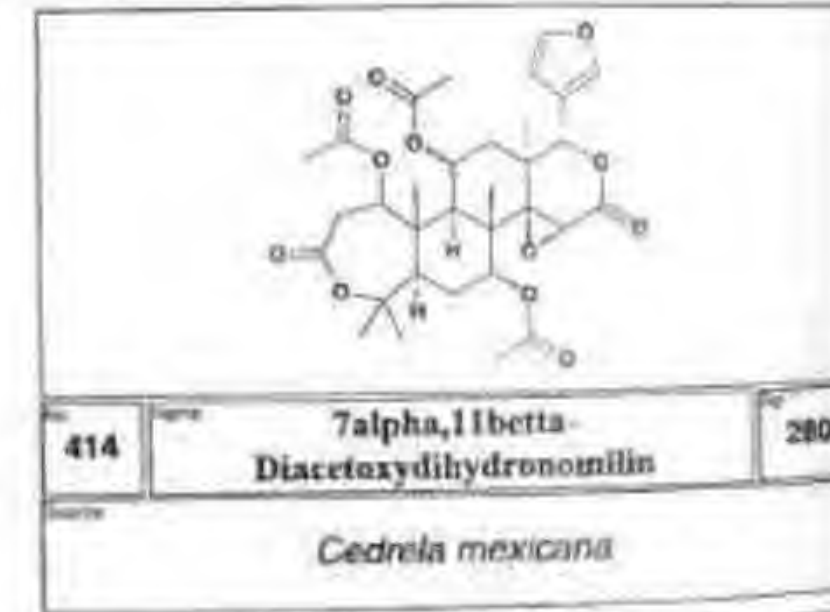
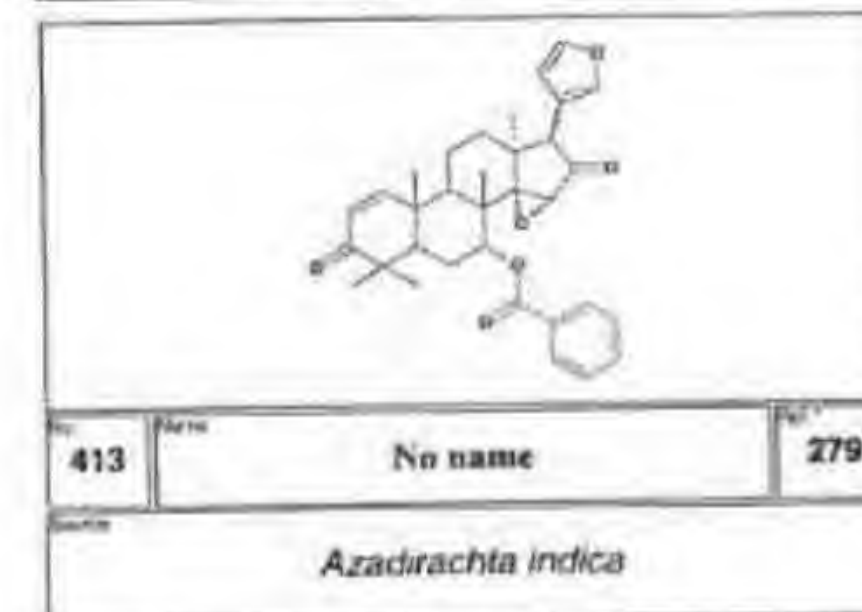
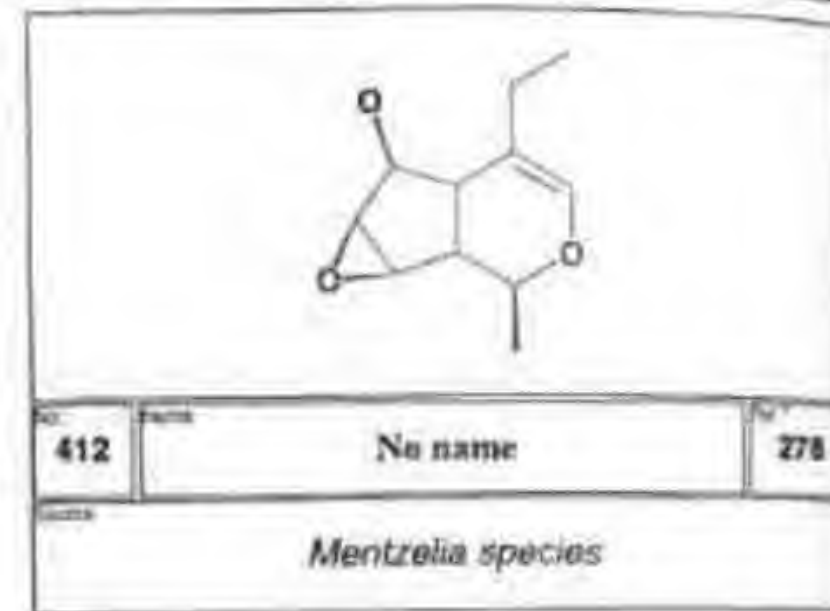
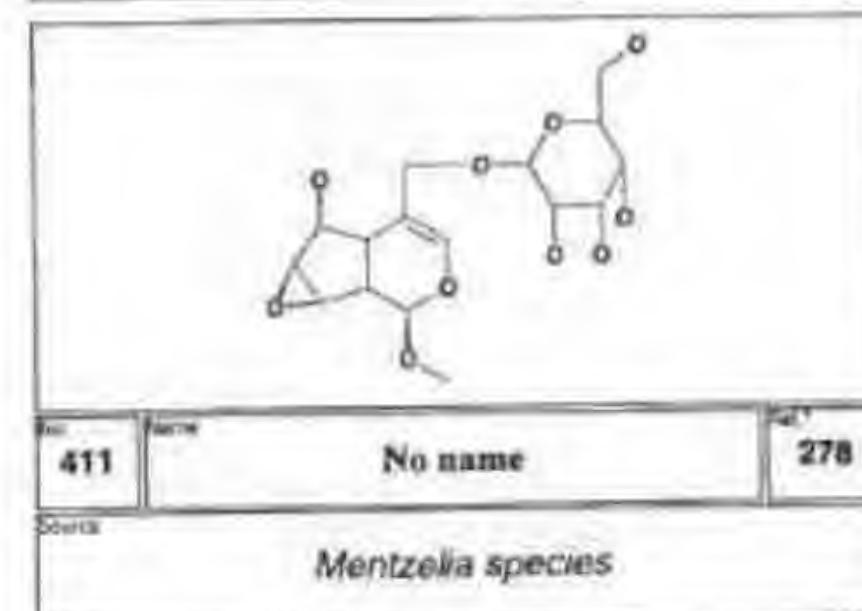
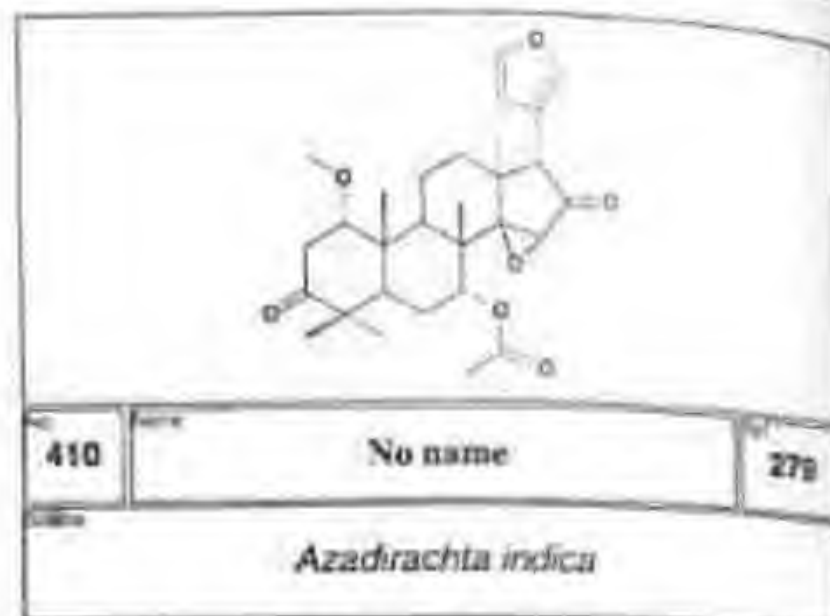
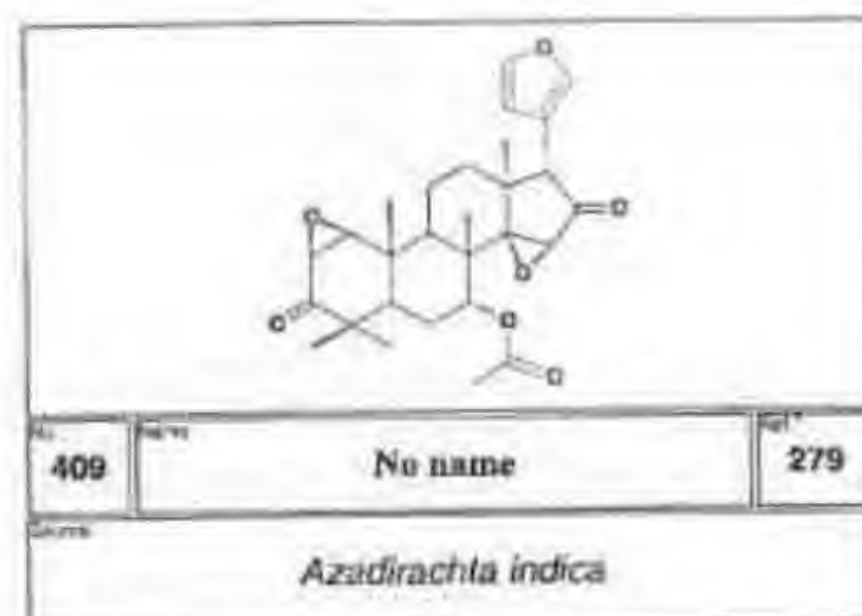
406 **Epoxydecaloside** 278

Mentzelia species



408 **No name** 278

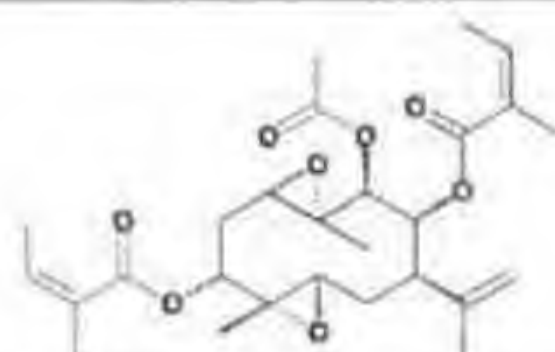
Mentzelia species





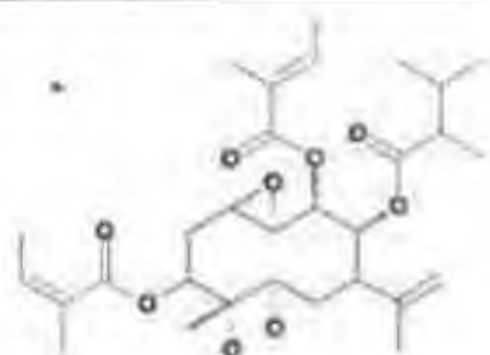
425 No name 286

Kleinia species



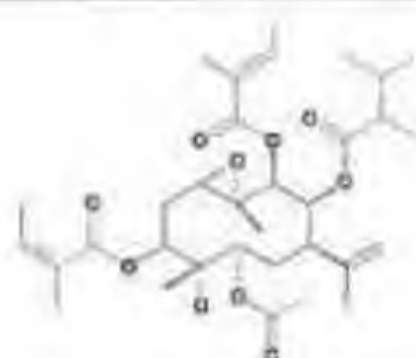
427 No name 286

Kleinia species



429 No name 286

Kleinia species



431 No name 286

Kleinia species



426 No name 287

Tithonia rotundifolia



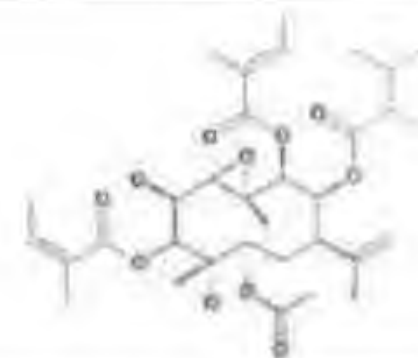
428 No name 286

Kleinia species



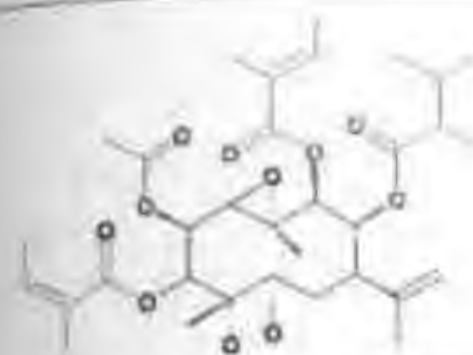
430 No name 286

Kleinia species



432 No name 286

Kleinia species



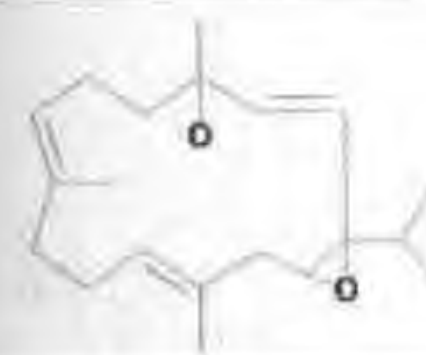
433 No name 286

Kleinia species



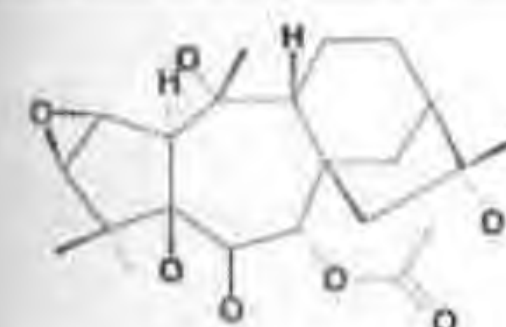
435 Viscosalactone A 288

Physalis viscosa



437 Sarcophytol-C 289

Sarcophyton glaucum



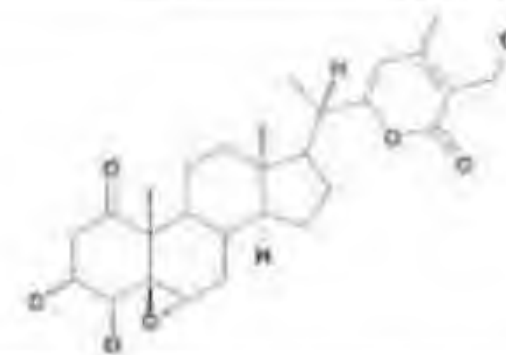
439 Lyoniatoxin 291

Lyonia ovalifolia var. *elliptica*



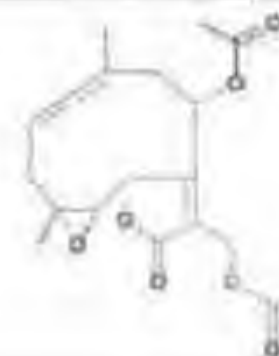
434 No name 286

Kleinia species



436 Viscosalactone B 288

Physalis viscosa



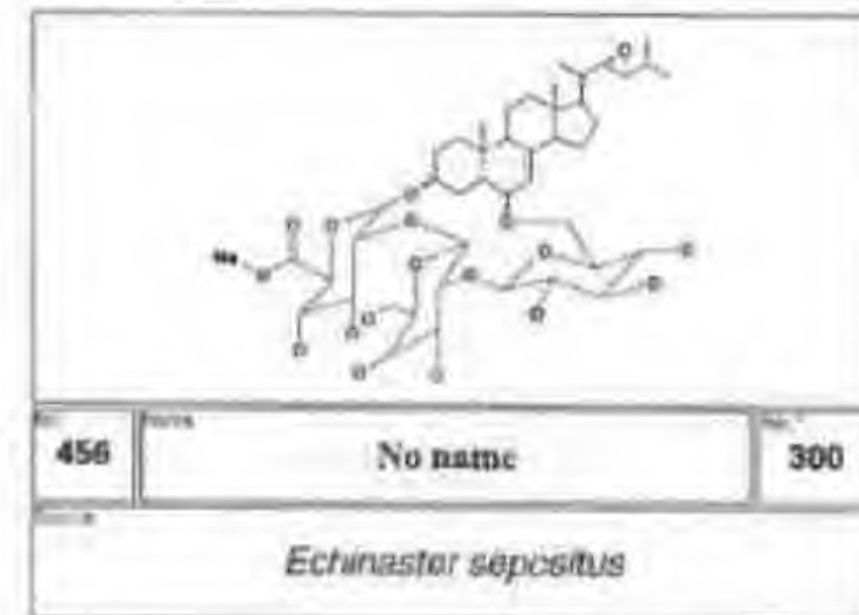
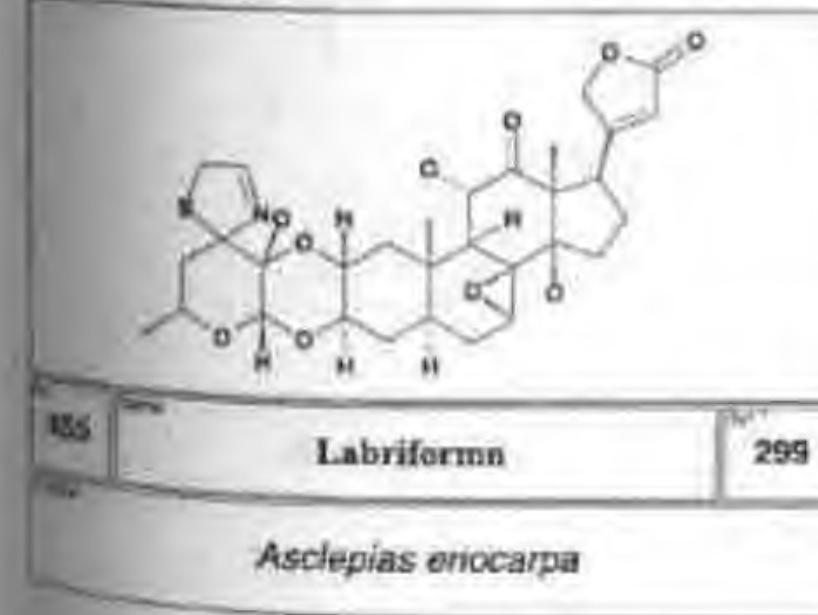
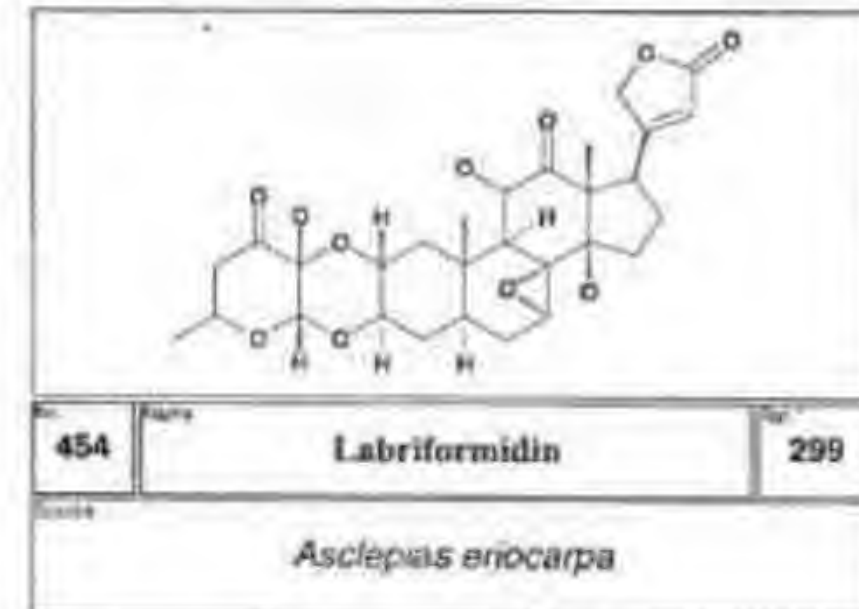
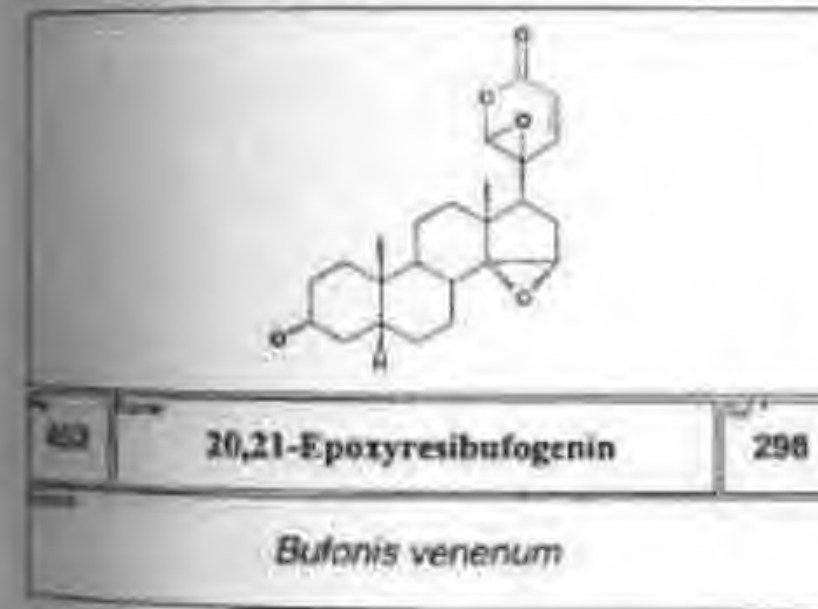
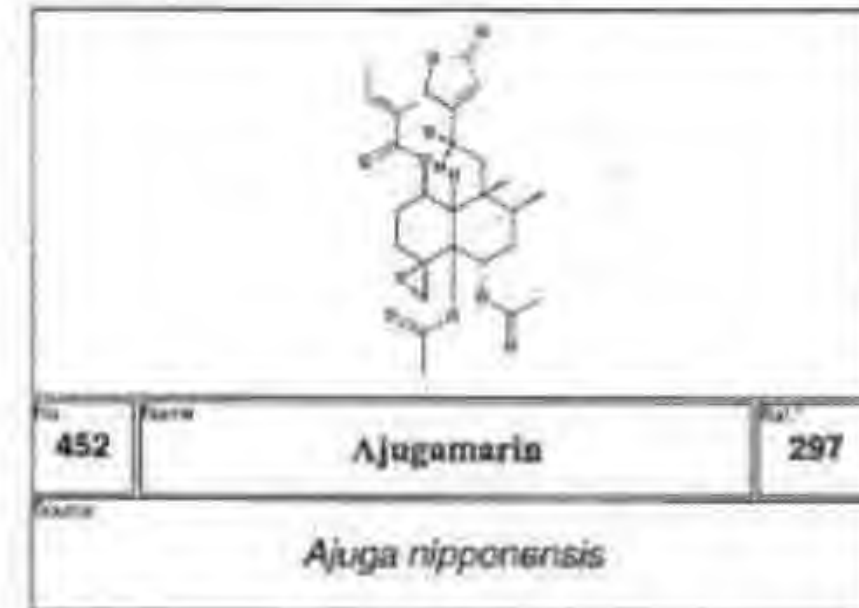
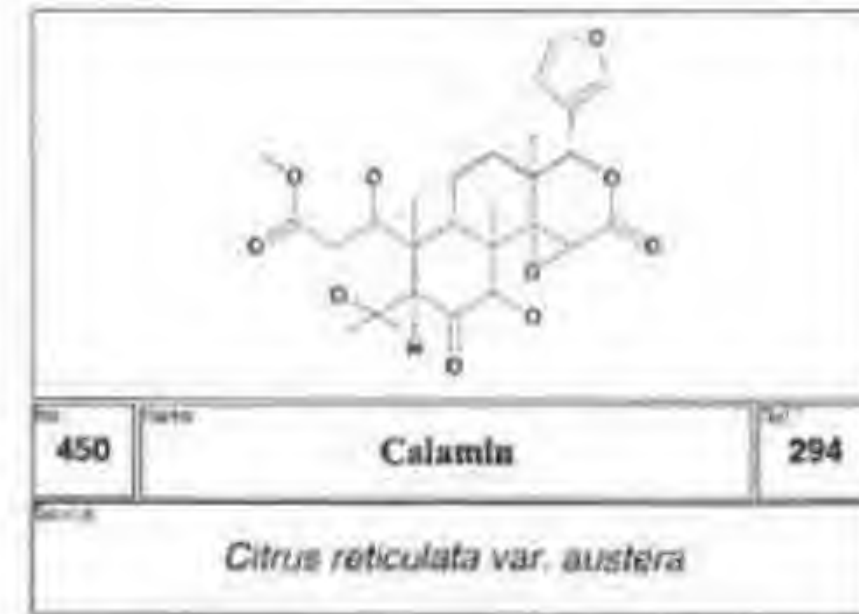
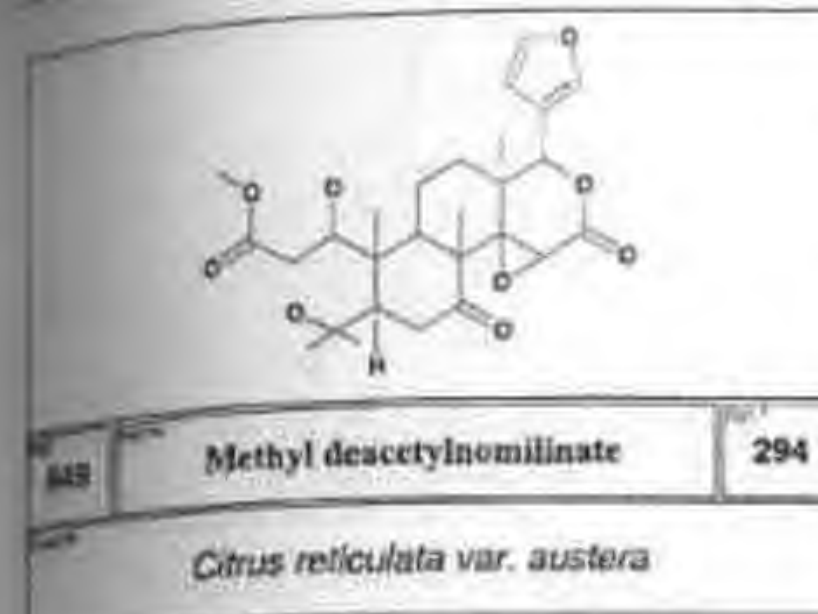
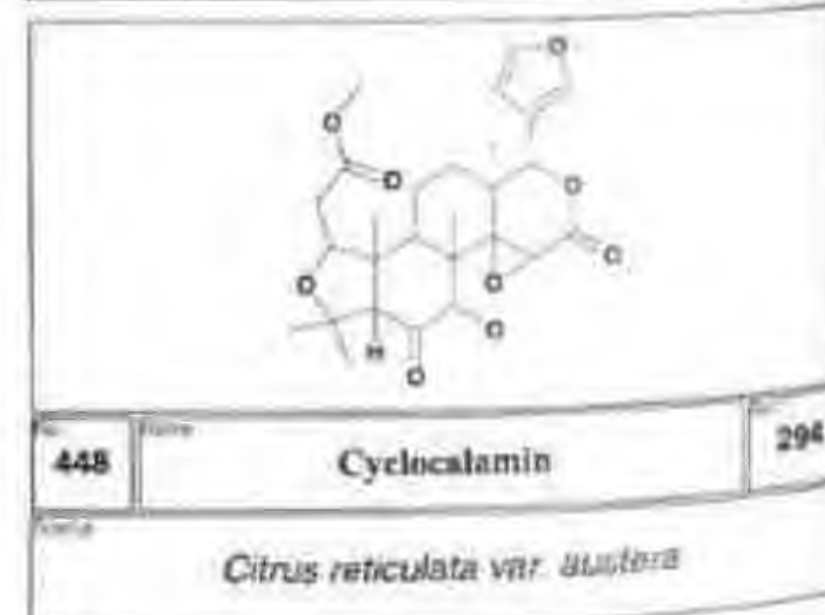
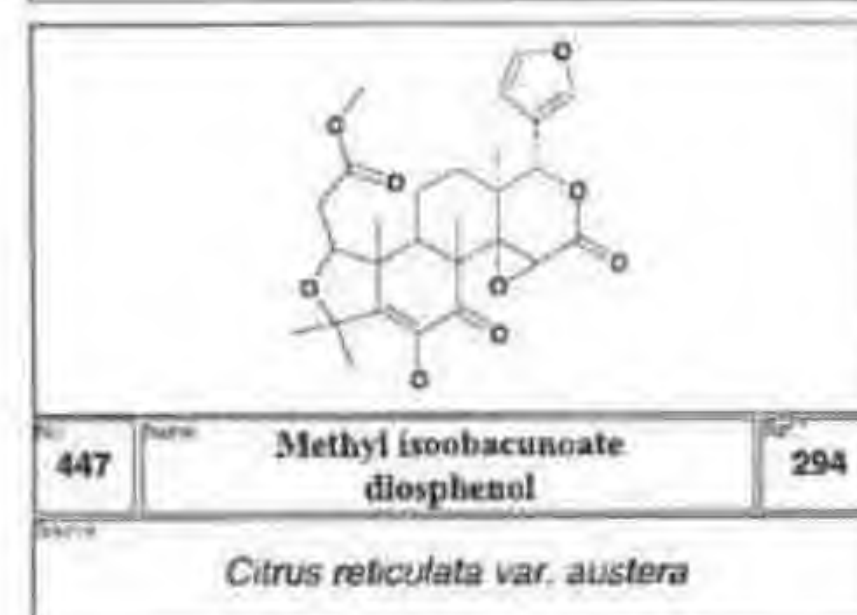
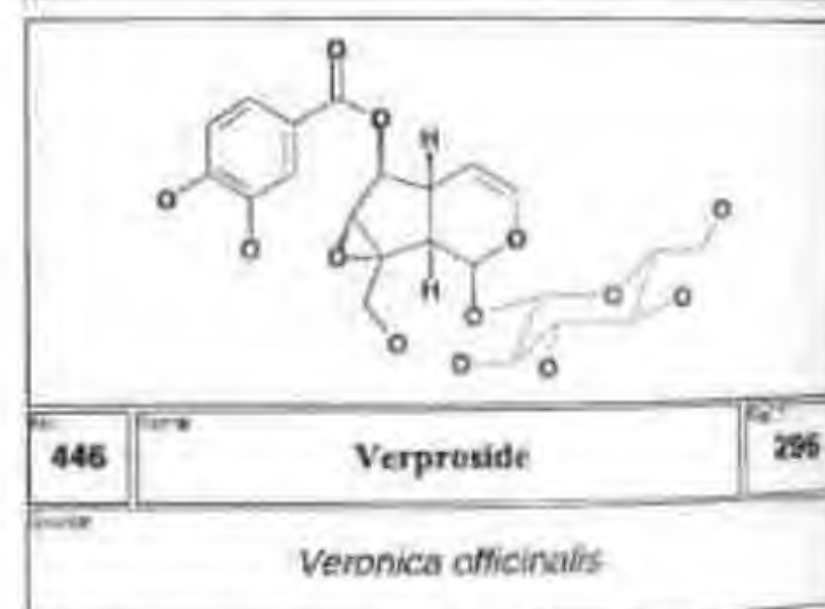
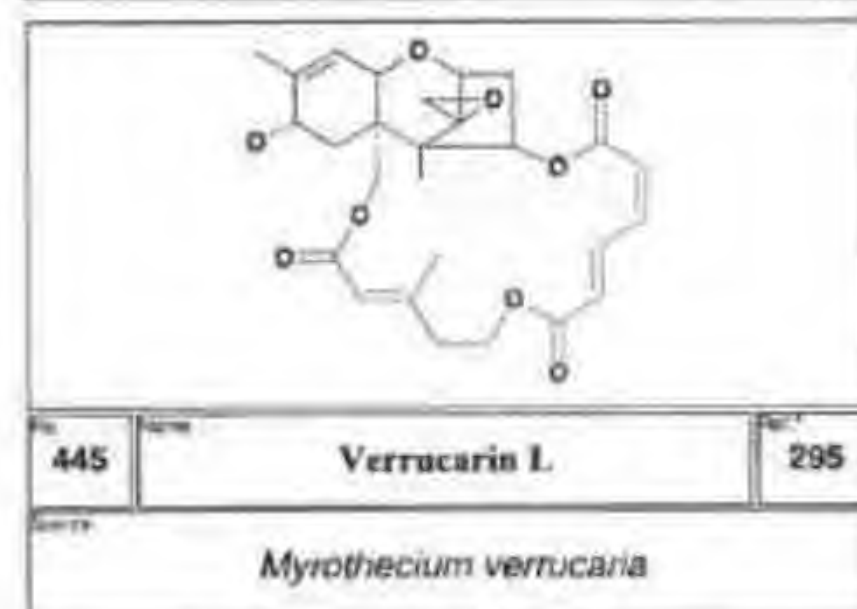
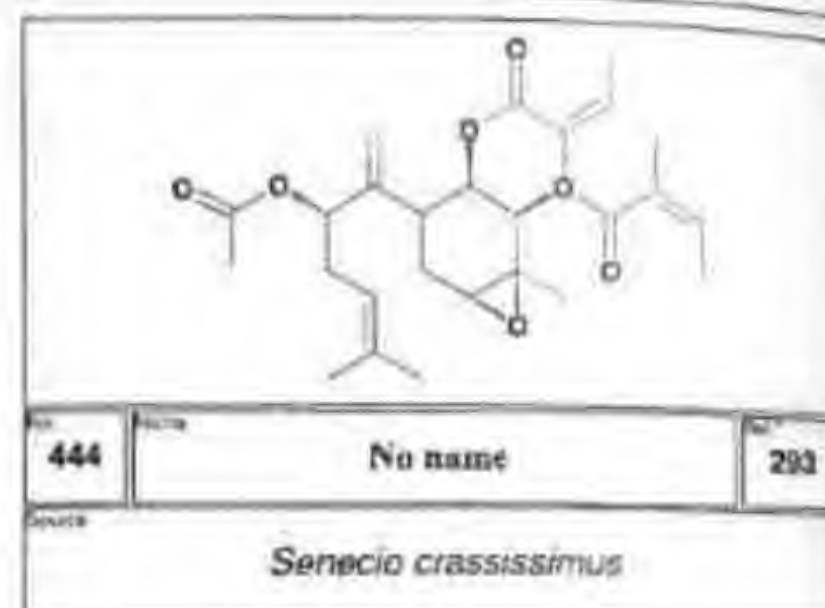
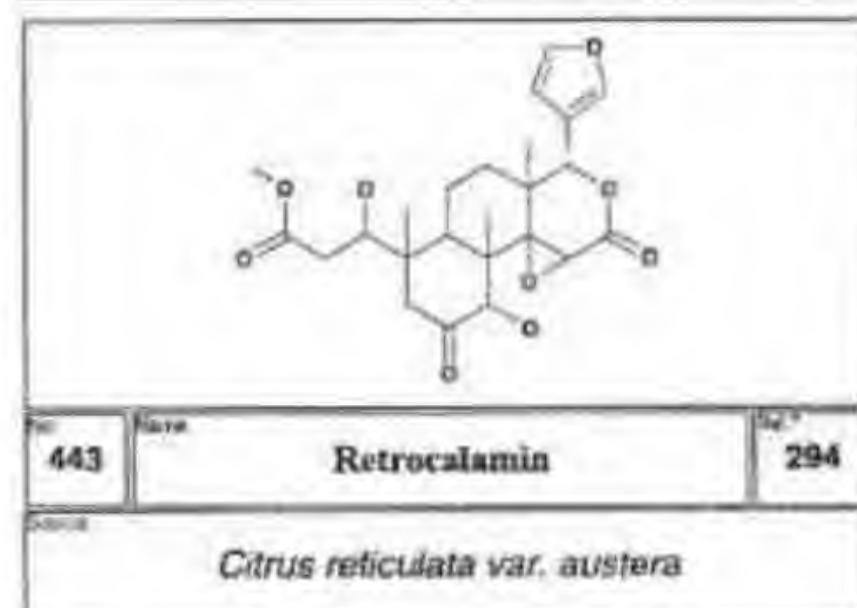
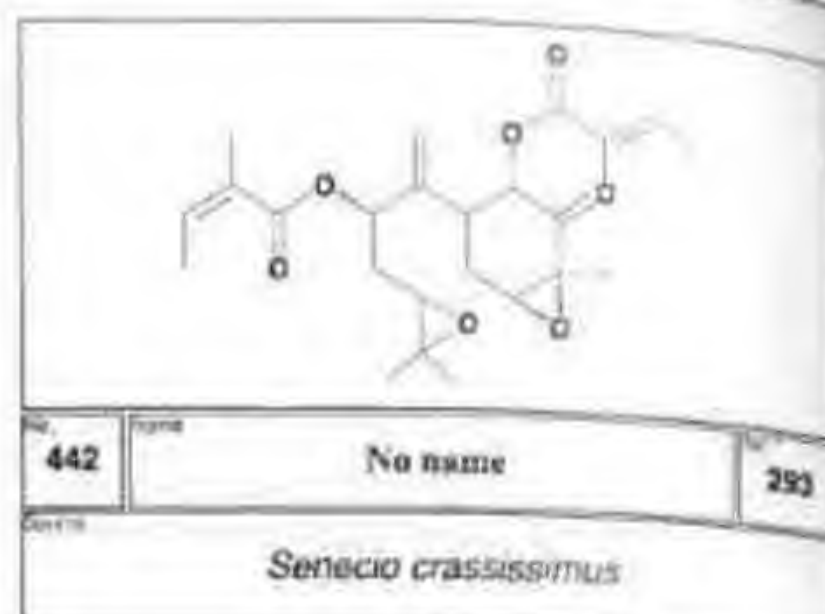
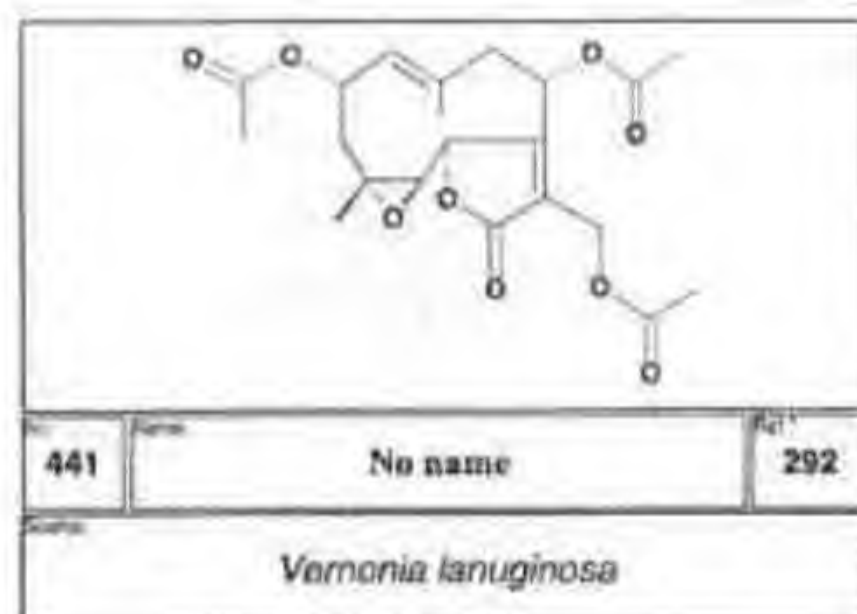
438 No name 290

Vernonia lilacina



440 No name 292

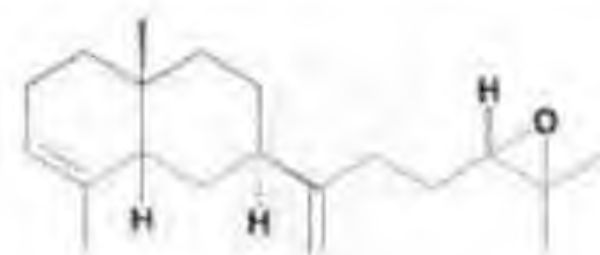
Vernonia lanuginosa





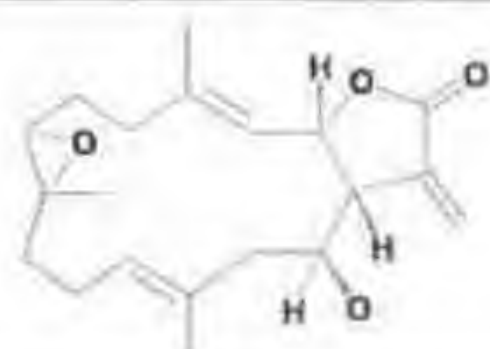
457 Asbestinin epoxide 301

Briareum asbestinum



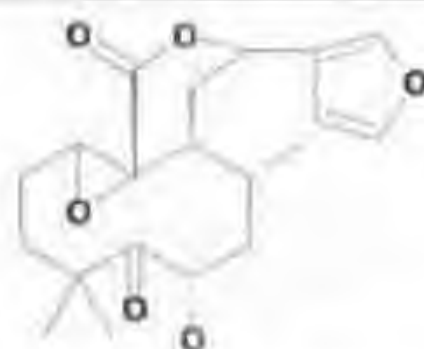
459 No name 303

Nephthea species



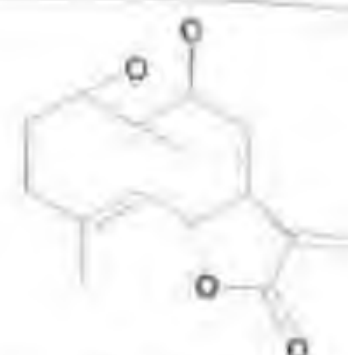
461 No name 304

Cespitularia species



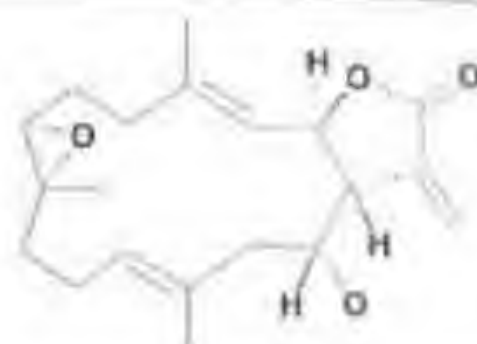
463 Seco-nidorella lactone 306

Nidorella hottentotica



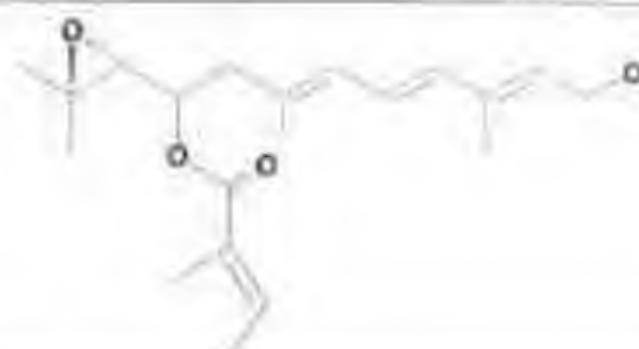
458 Ibeta,10alpha-Epoxyhaageanolide 302

Inula heterolepis



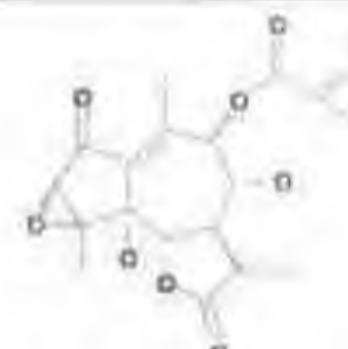
460 No name 304

Cespitularia species



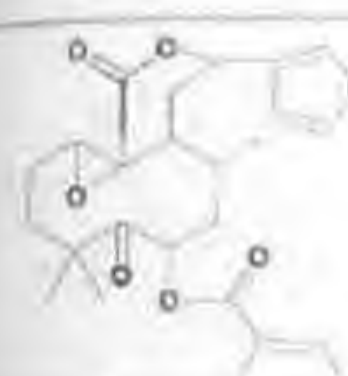
462 No name 305

Stomanthos africanus



464 3,4-Epoxyfumillin 307

Berlandiera toxaria



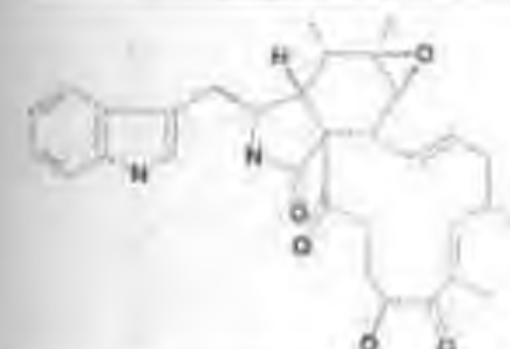
465 No name 308

Nidorella hottentotica



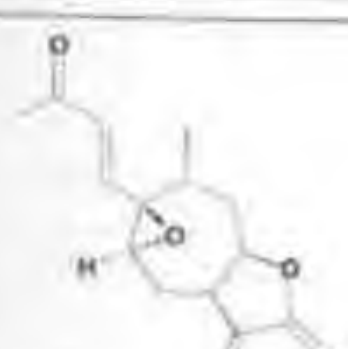
467 Affinoside H 310

Anodendron affine



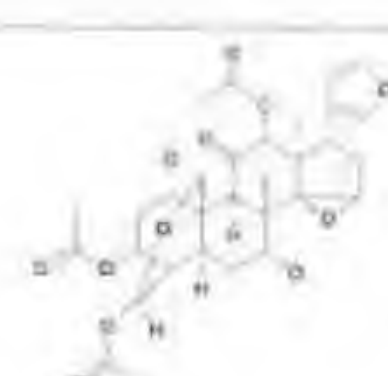
469 Chaetoglobosin F 311

Chaetomium globosum



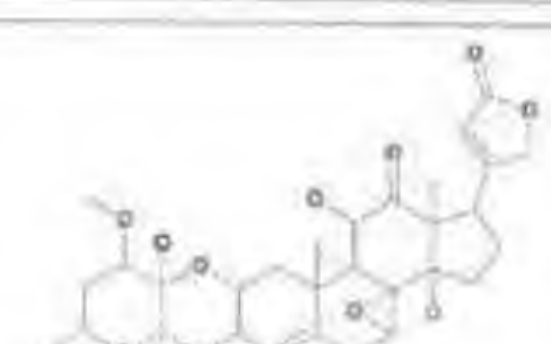
471 No name 313

Xanthium indicum



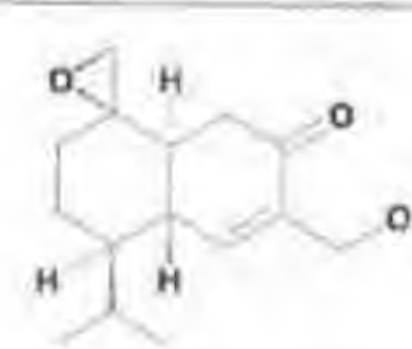
466 Sendanin 309

Trichilia roka



468 Affinoside A 310

Anodendron affine



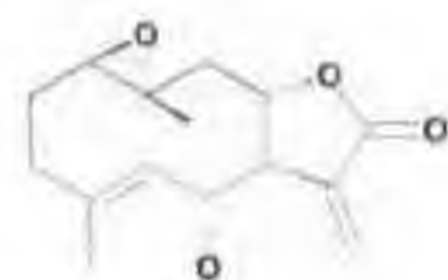
470 Schizandronol-8,13beta-oxide 312

Cyathus striatus



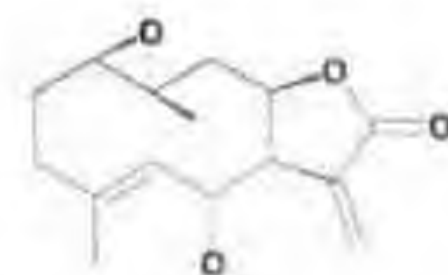
472 Ursinanolide 314

Ursinia nana



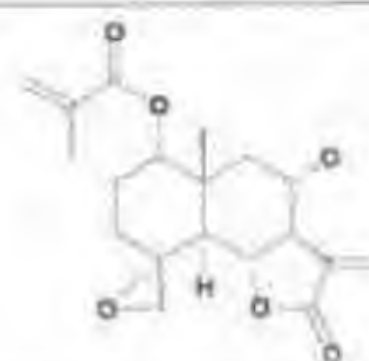
473 No name 315

Mikania pohlii



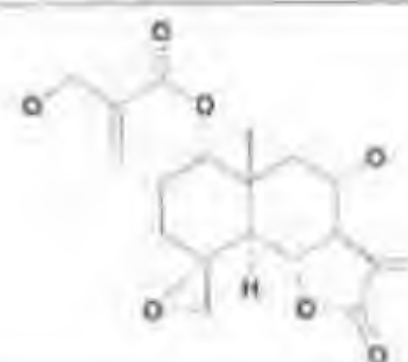
475 No name 315

Mikania goyazensis



477 No name 317

Dimmerostemma brasilianum



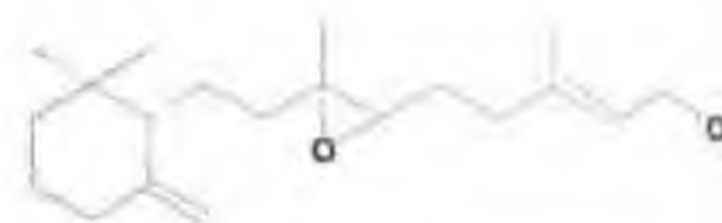
479 No name 317

Dimmerostemma brasilianum



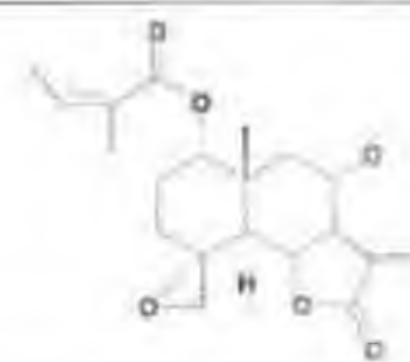
474 No name 315

Mikania goyazensis



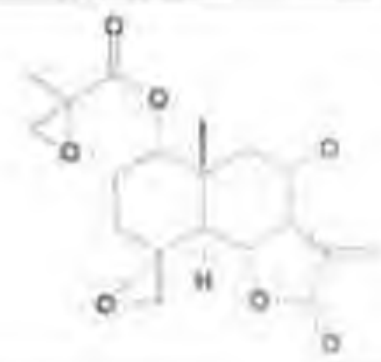
476 6,7-Epoxytrisagol 316

Boerhaavia trixago



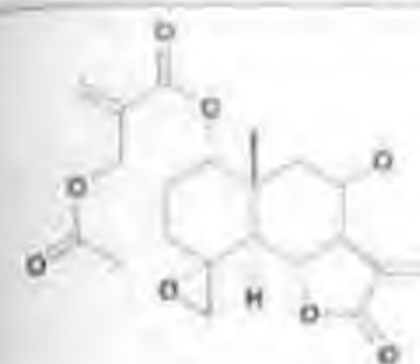
478 No name 317

Dimmerostemma brasilianum



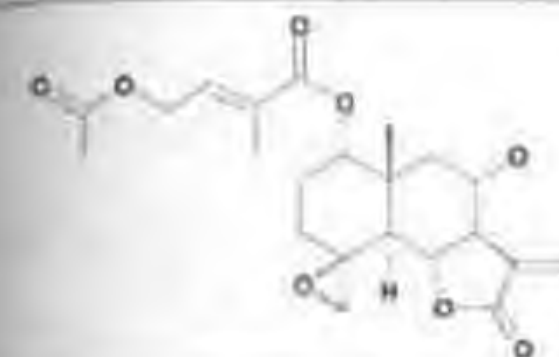
480 No name 317

Dimmerostemma brasilianum



481 No name 317

Dimmerostemma brasilianum



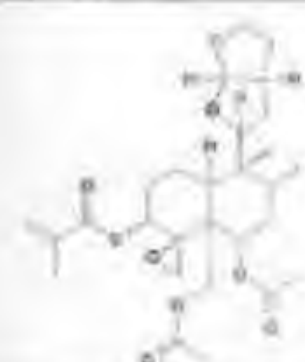
483 No name 317

Dimmerostemma brasilianum



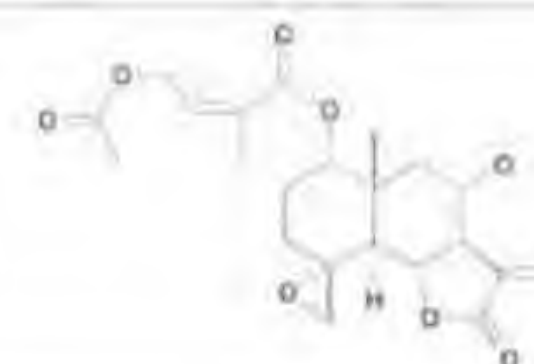
485 16,17-Epoxyshikokianal acetate 318

Rabdosia shikokiana



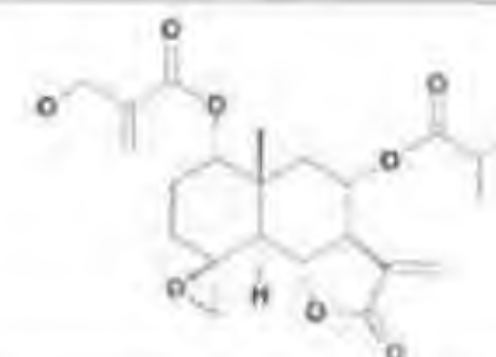
487 No name 320

Ajuga reptans



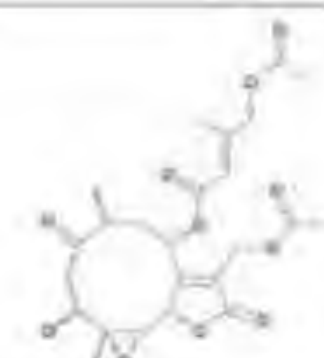
482 No name 317

Dimmerostemma brasilianum



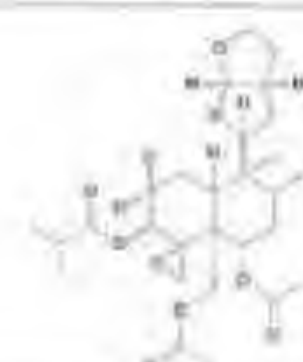
484 No name 317

Dimmerostemma brasilianum



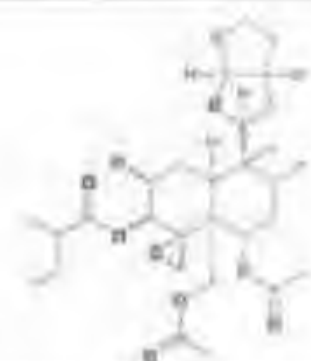
486 No name 319

Vernonia strobiloides



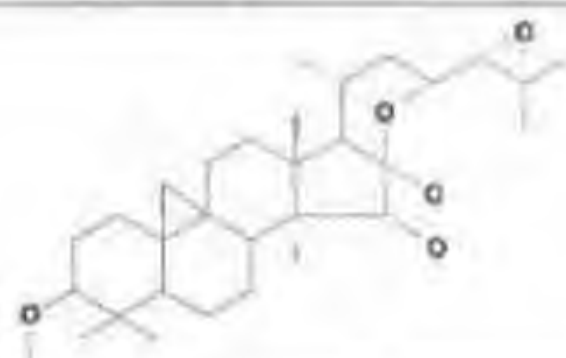
488 No name 320

Ajuga reptans



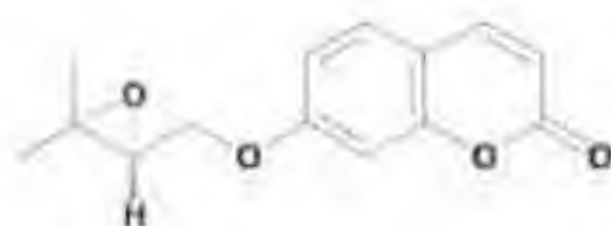
489 No name 320

Ajuga iva



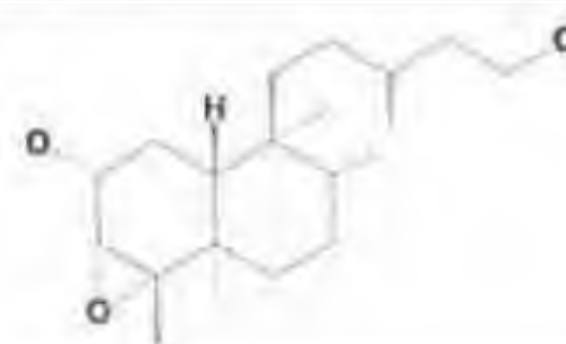
491 Shengmanol xyloside 321

Cimicifuga japonica



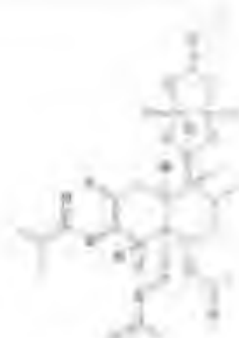
493 No name 323

Coleonema album



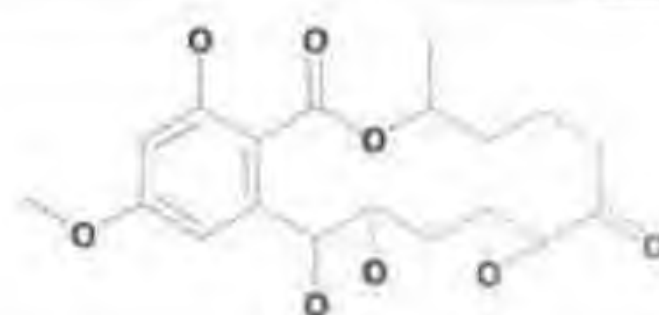
495 No name 324

Synphyopappus comperssus



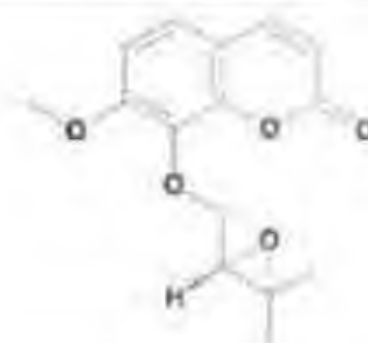
490 No name 320

Ajuga iva



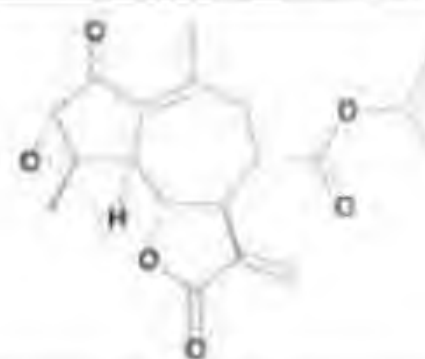
492 Dihydrohypothemycin 322

Hypomyces trichothecoides



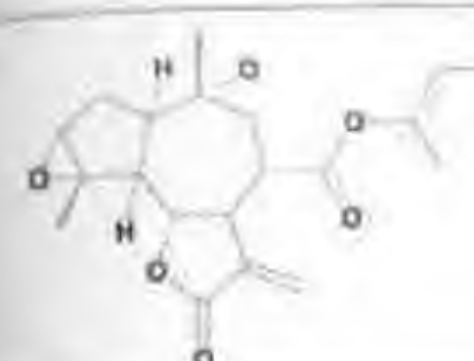
494 No name 323

Coleonema album



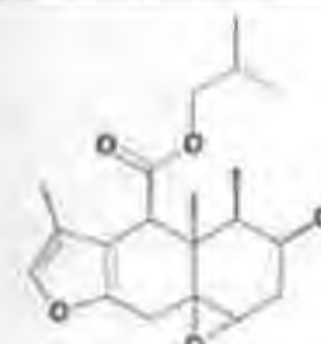
496 No name 325

Lasiolaena santosii



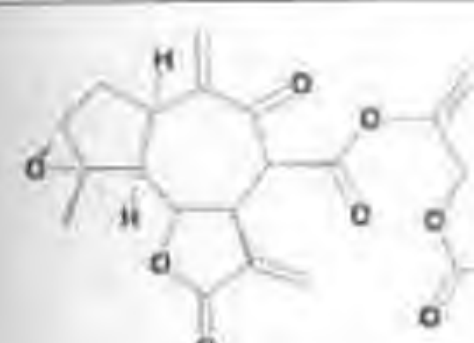
497 No name 326

Eremanthus glomerulatus



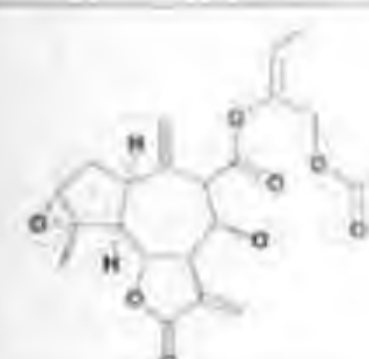
499 Nemosenin E 328

Senecio nemorensis



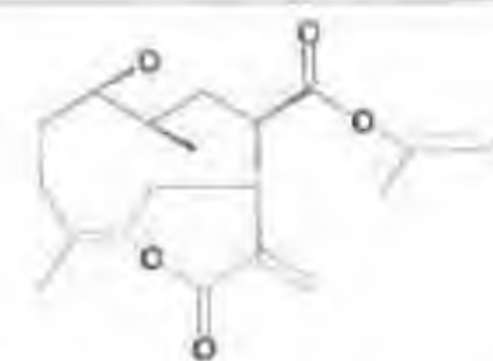
501 No name 329

Lasiolaena santosii



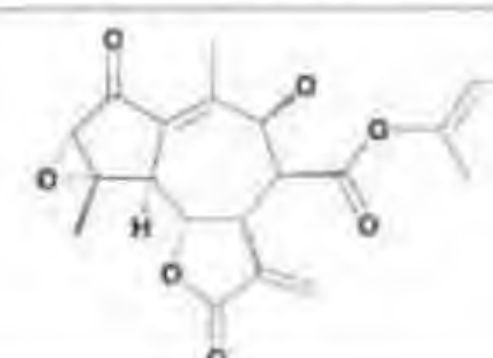
503 No name 329

Lasiolaena santosii



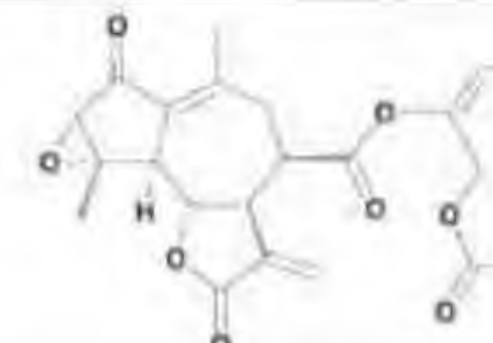
498 No name 327

Calea rotundifolia



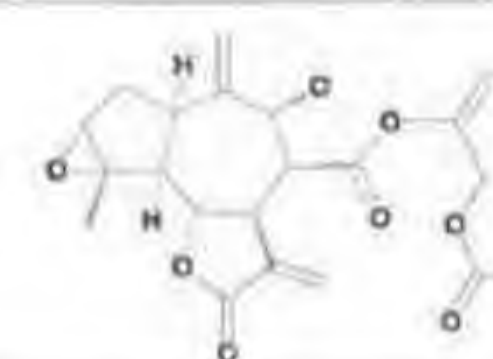
500 No name 329

Lasiolaena santosii



502 No name 329

Lasiolaena santosii



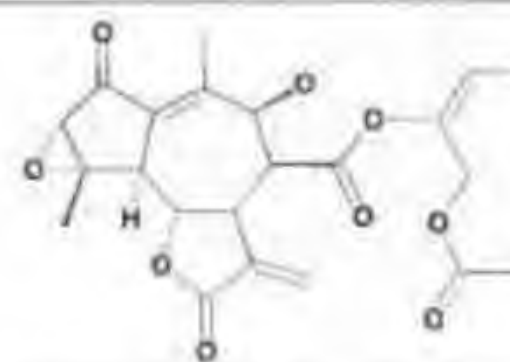
504 No name 329

Lasiolaena santosii



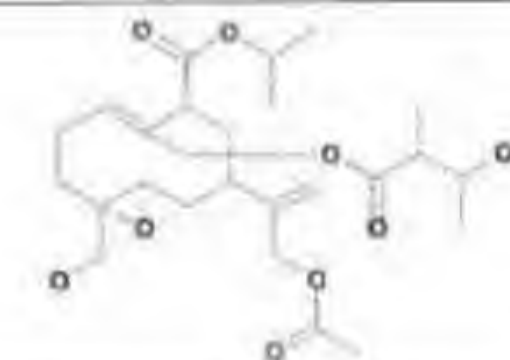
505 No name 329

Lasiolaena santosii



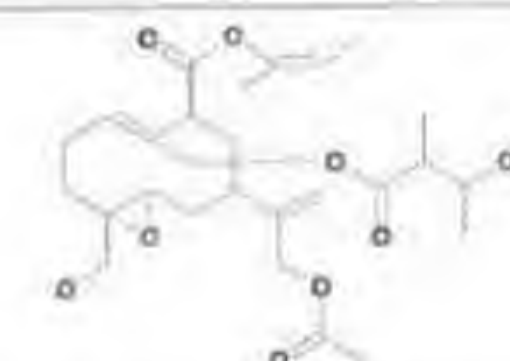
507 No name 329

Lasiolaena santosii



509 No name 330

Trixis vautheri



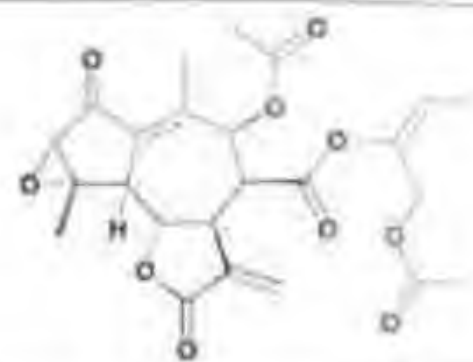
511 No name 330

Trixis vautheri



506 No name 329

Lasiolaena santosii



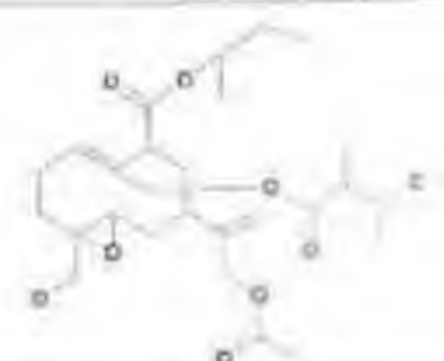
508 No name 329

Lasiolaena santosii



510 No name 330

Trixis vautheri



512 No name 330

Trixis vautheri



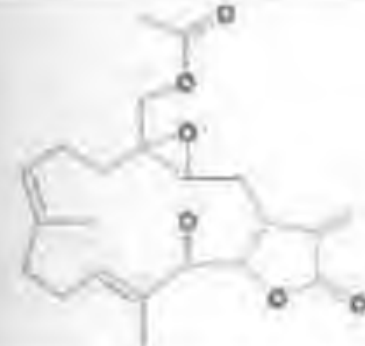
513 (+)-Epoxidon monoacetate 331

Mycosphaerella ligulicola



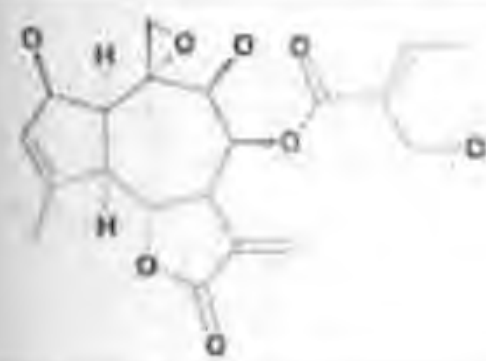
515 No name 333

Mikania luetzelburgii



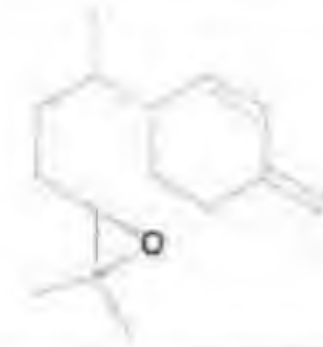
517 No name 334

Lobophytum crassum



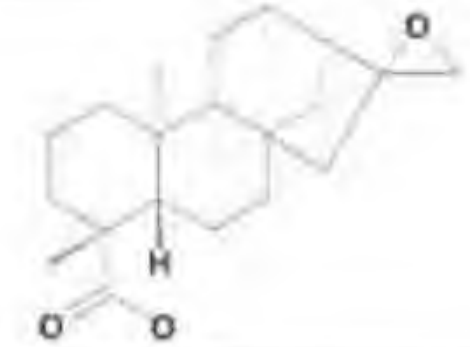
519 No name 332

Stylotrichium rotundifolium



514 No name 332

Stylotrichium rotundifolium



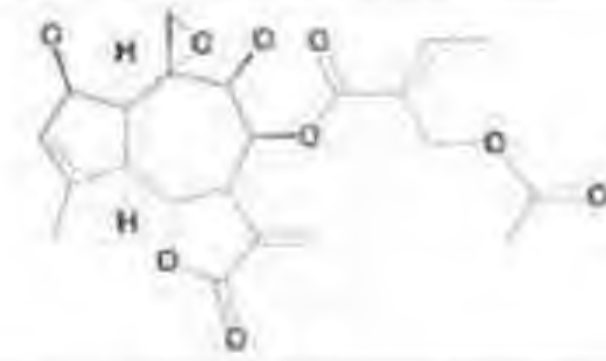
516 No name 333

Mikania luetzelburgii



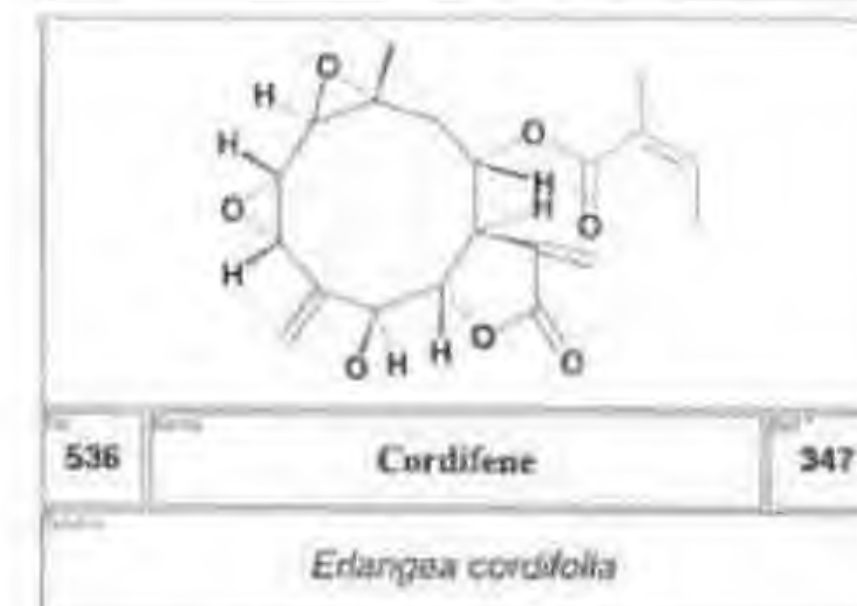
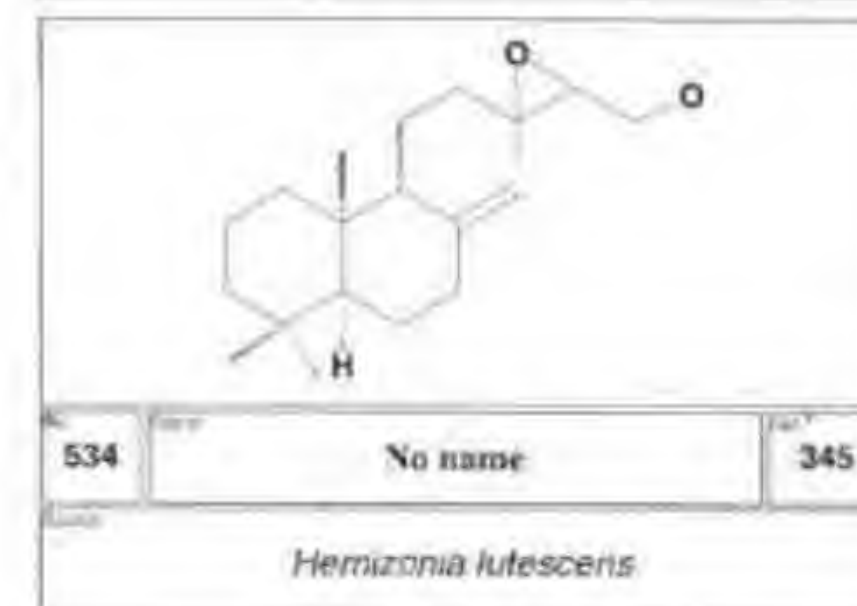
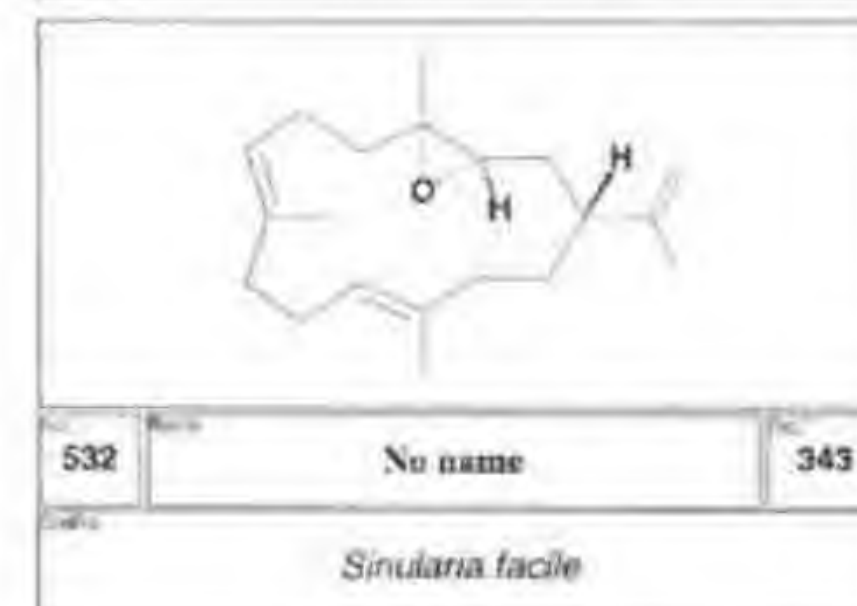
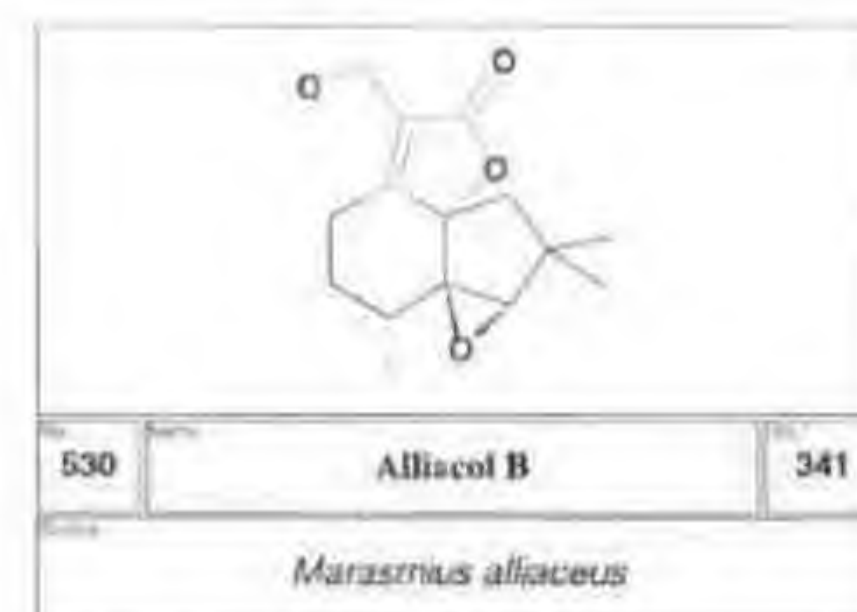
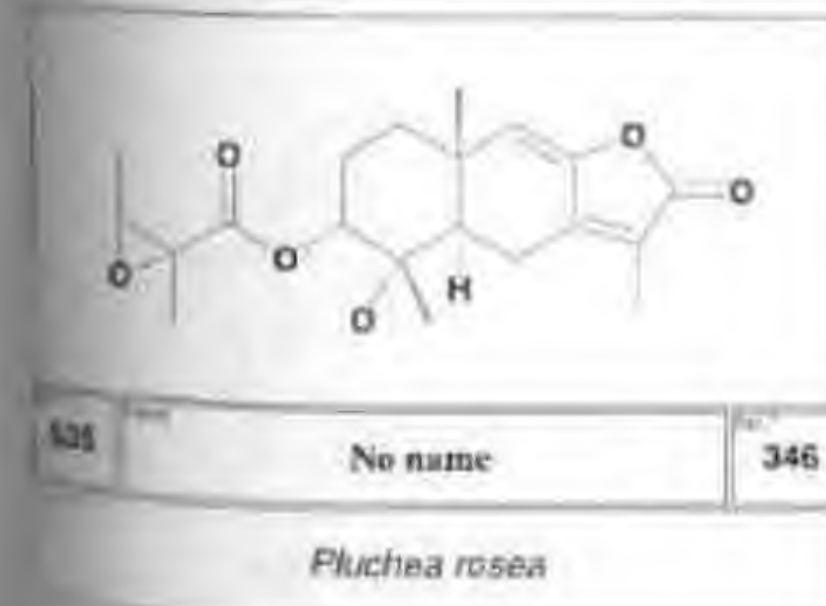
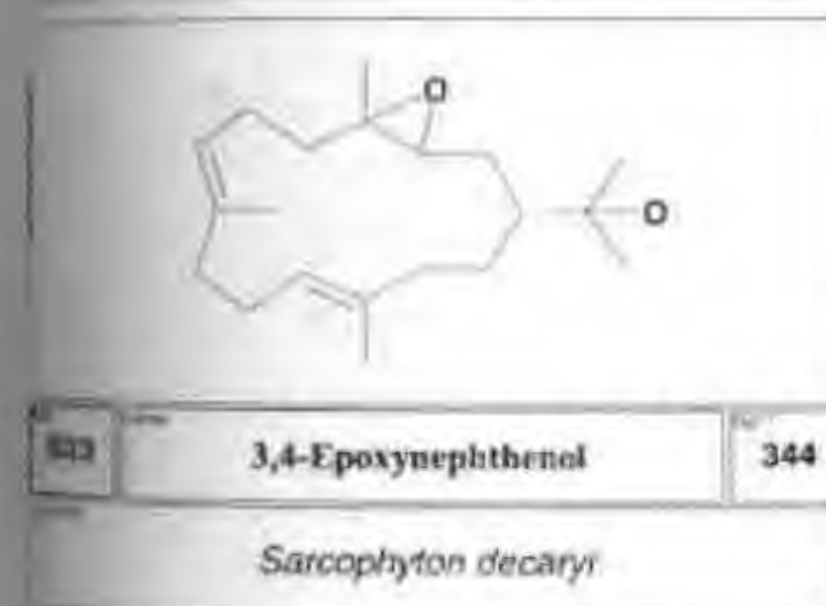
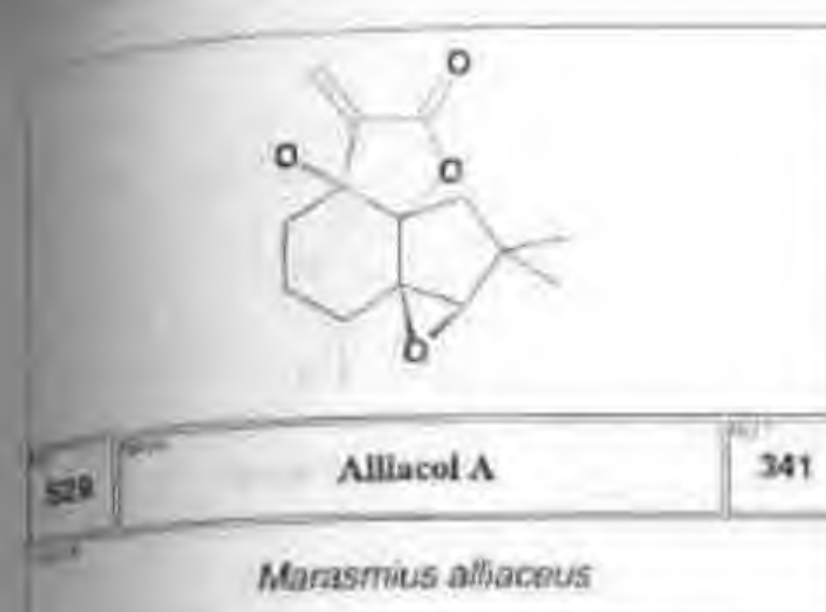
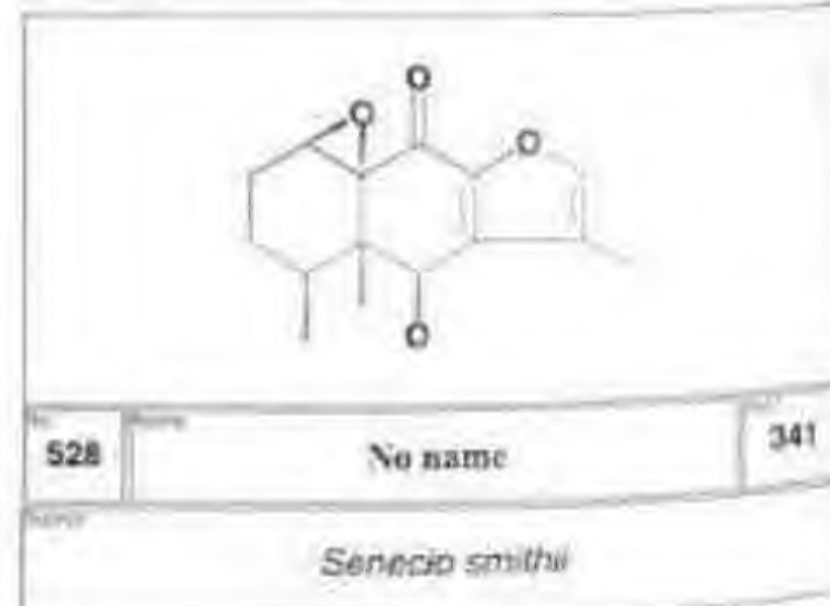
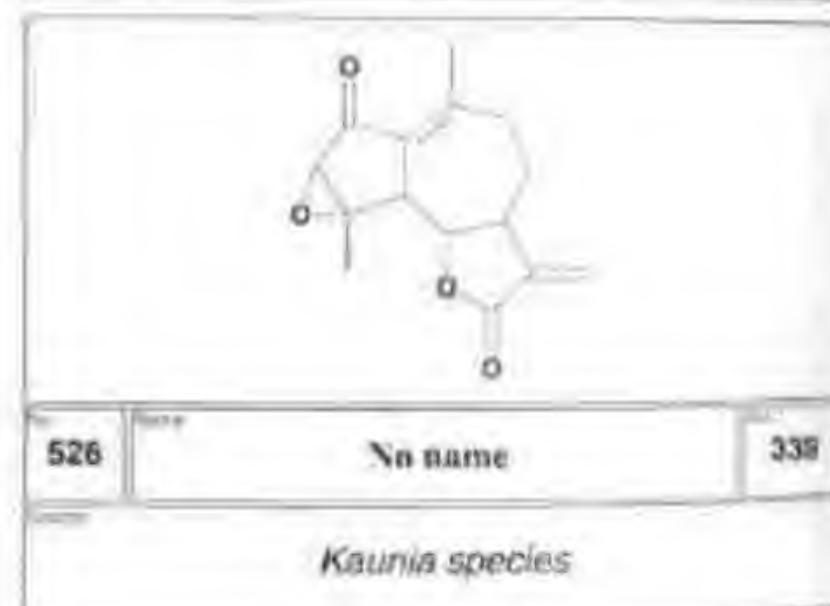
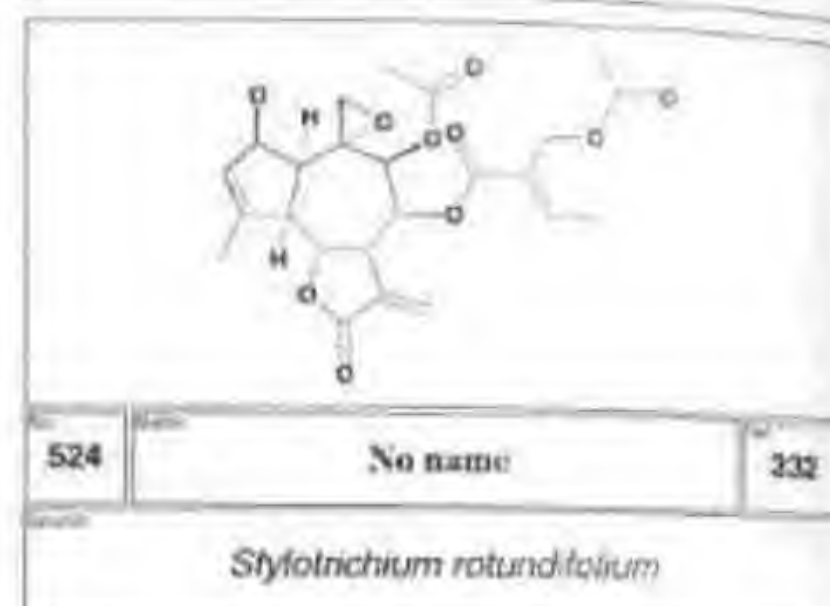
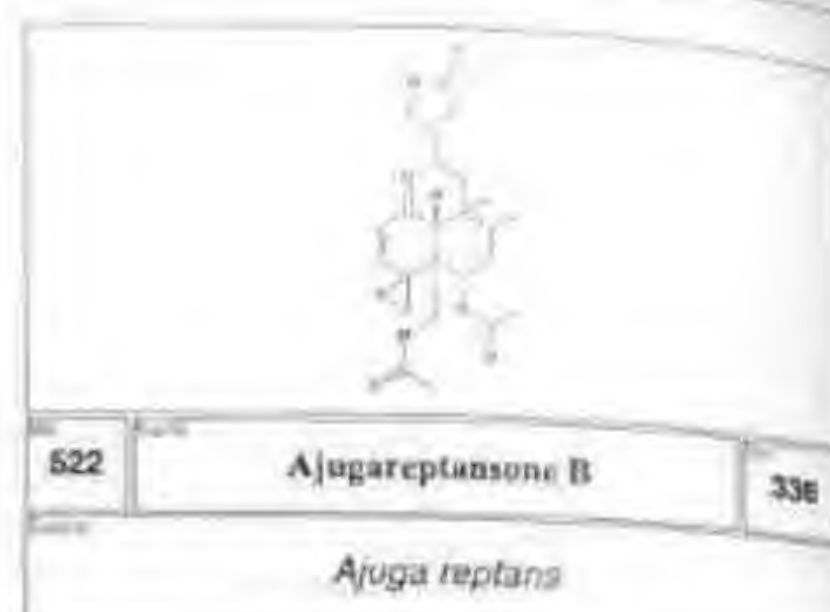
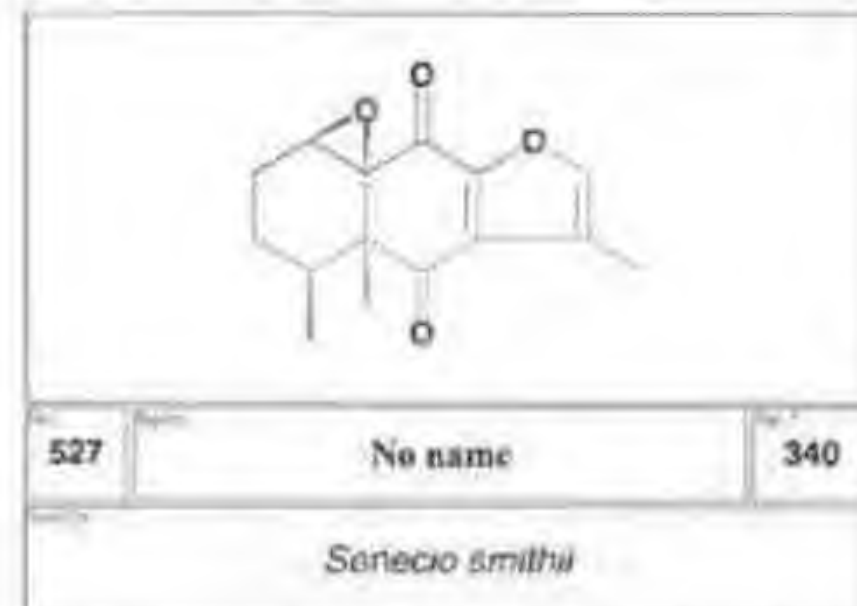
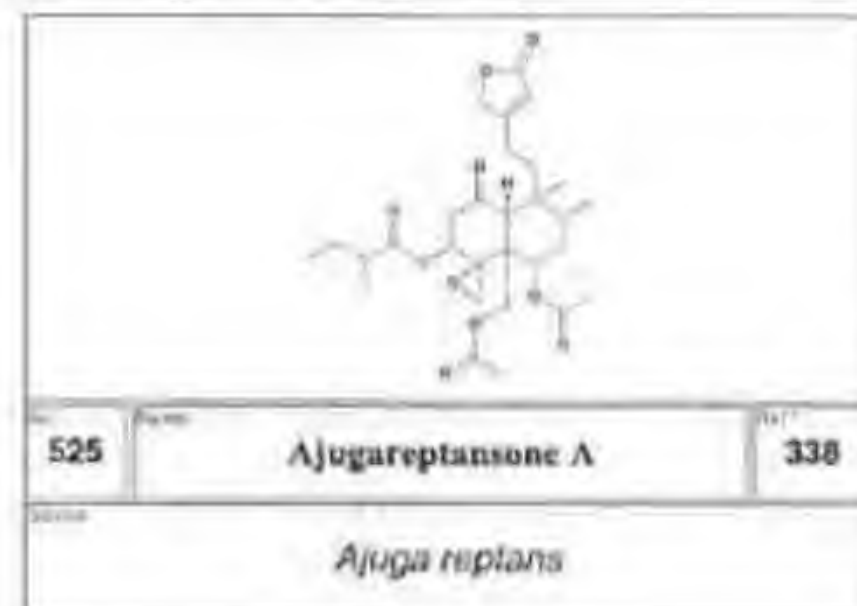
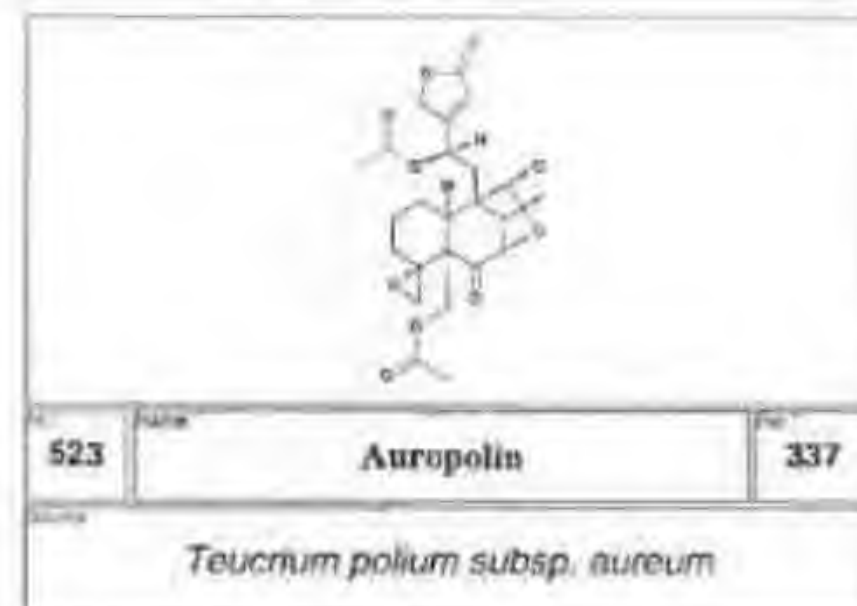
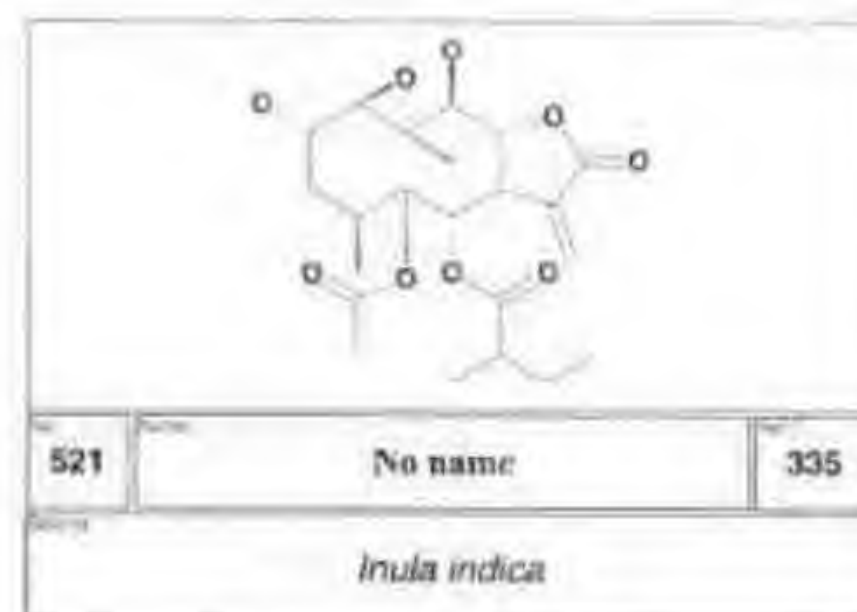
518 Flaccidoxide 334

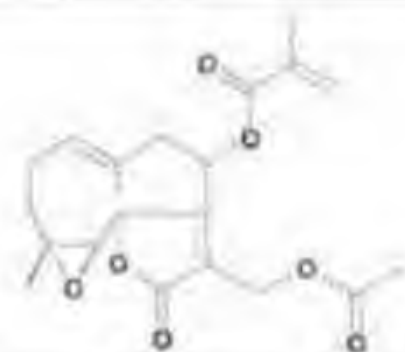
Alcyonium flaccidum



520 No name 332

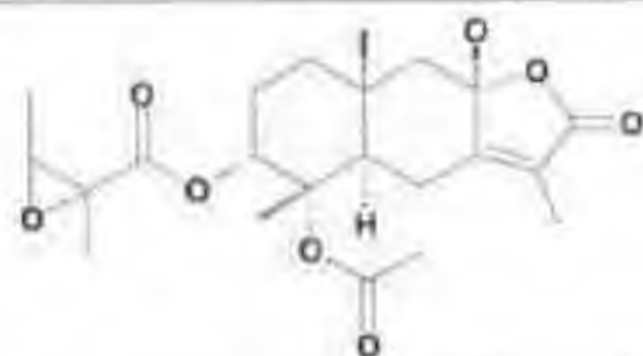
Stylotrichium rotundifolium





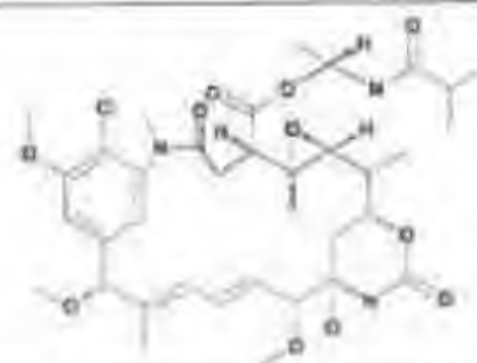
537 No name 348

Vernonia arvensis



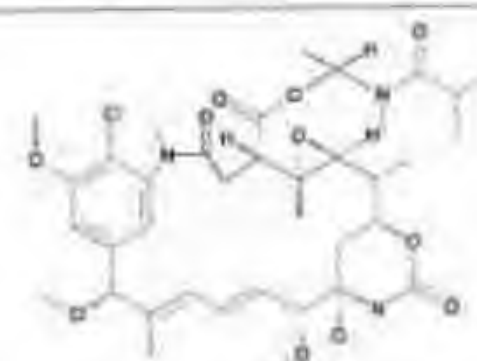
539 No name 346

Pluchea rosea



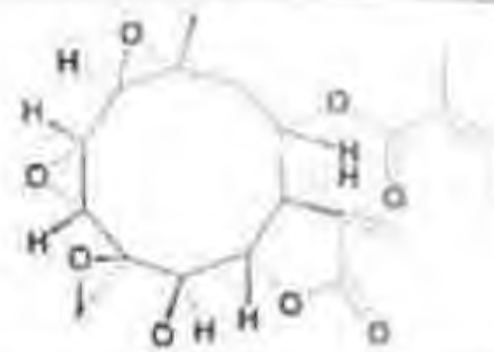
541 Demethyltrewiasine 349

Trewia nudiflora



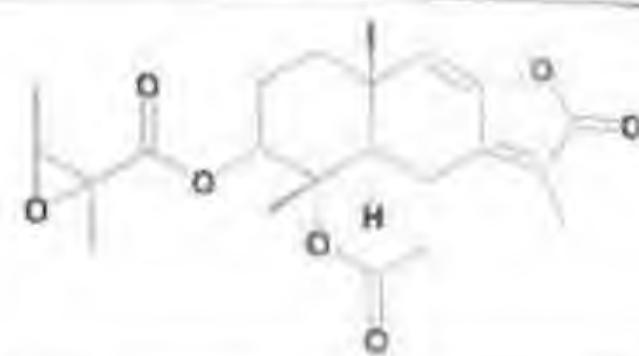
543 Trewiasine 349

Trewia nudiflora



538 Cordifene 4beta,15-oxide 347

Erlangea cordifolia



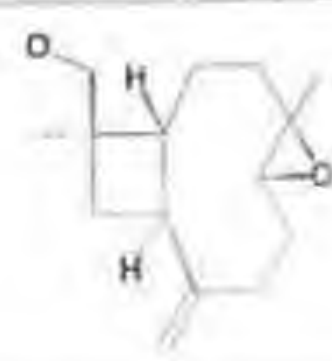
540 No name 346

Pluchea rosea



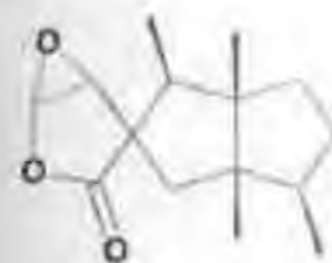
542 Dehydrotrewiasine 349

Trewia nudiflora



544 No name 350

Lactarius camphoratus



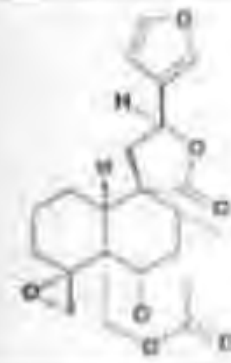
546 Ptychanolide 351

Ptychanthus striatus



547 Plagiochiline B 352

Plagiochila semidecurrens



549 Teucjaponin B 353

Teucrium japonicum



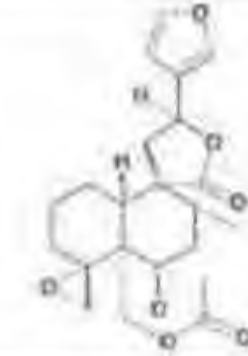
551 No name 355

Acnistus breviflorus



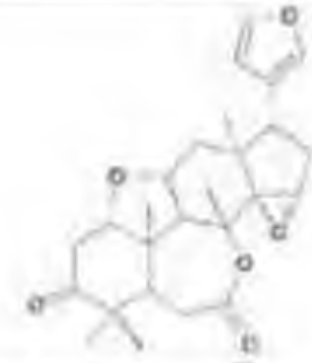
546 Plagiochiline A 352

Plagiochila semidecurrens



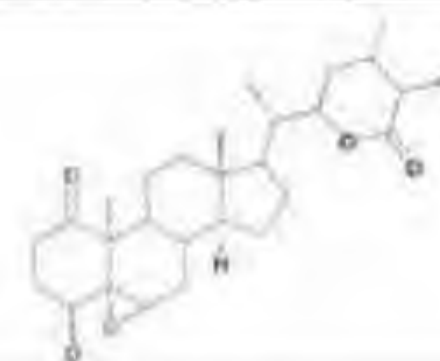
548 Teucjaponin A 353

Teucrium japonicum



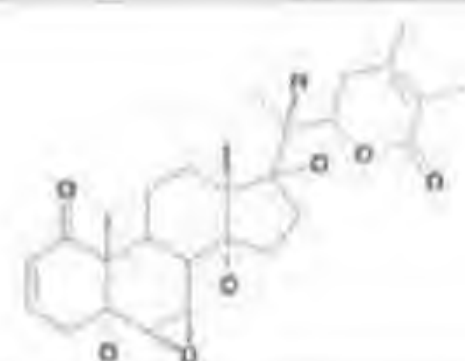
550 Toonafolin 354

Toona ciliata var. *australis*



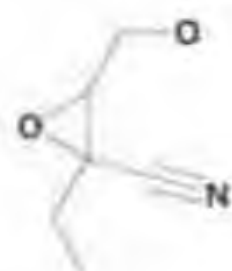
552 No name 355

Acnistus breviflorus



553 No name 356

Withania somnifera



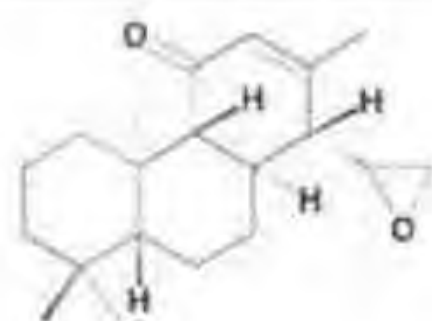
555 No name 357

Sedum cepaea



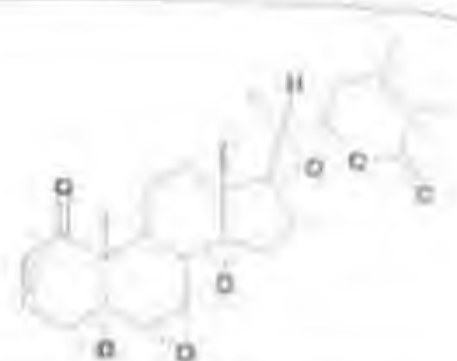
557 No name 359

Artemisia frigida



559 No name 361

Brickellia eupatorioides



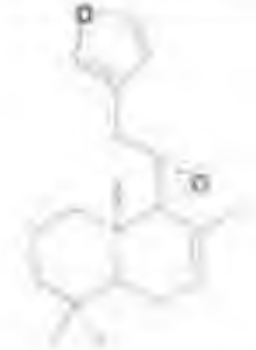
554 No name 356

Withania somnifera



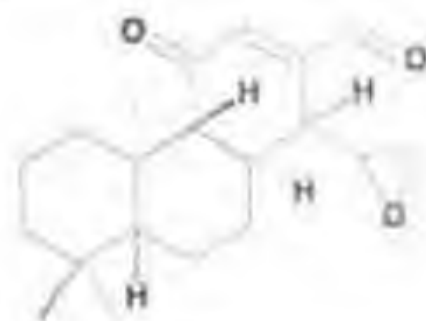
556 Modhephenepoxide 358

Grindelia paludosa



558 Ghiesbriin 360

Hyselodoris ghiesbrii



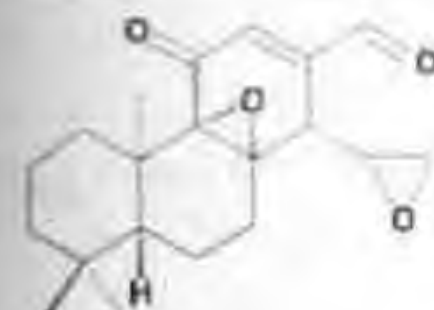
560 No name 361

Brickellia eupatorioides



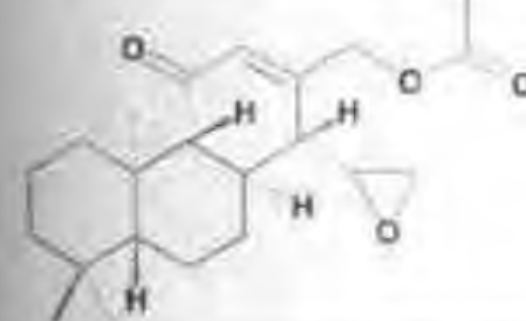
561 No name 362

Mikania alvimi



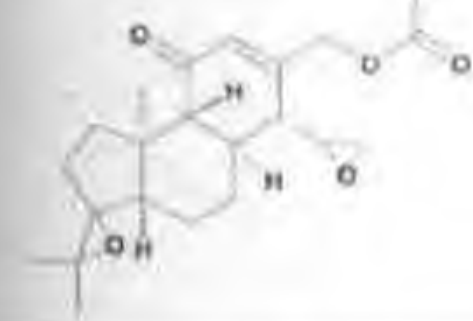
563 No name 361

Brickellia eupatorioides



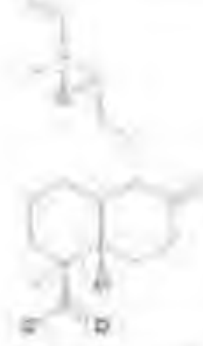
565 No name 361

Brickellia eupatorioides



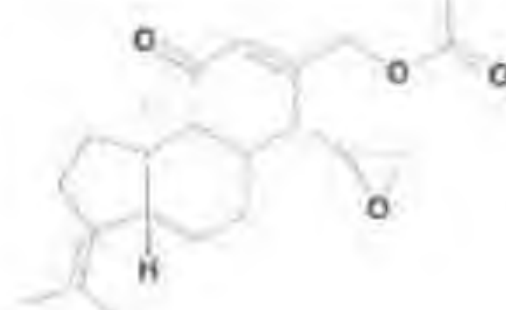
567 No name 361

Brickellia eupatorioides



562 No name 362

Mikania alvimi



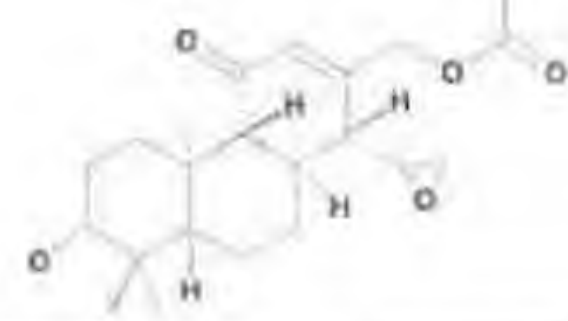
564 No name 361

Brickellia eupatorioides



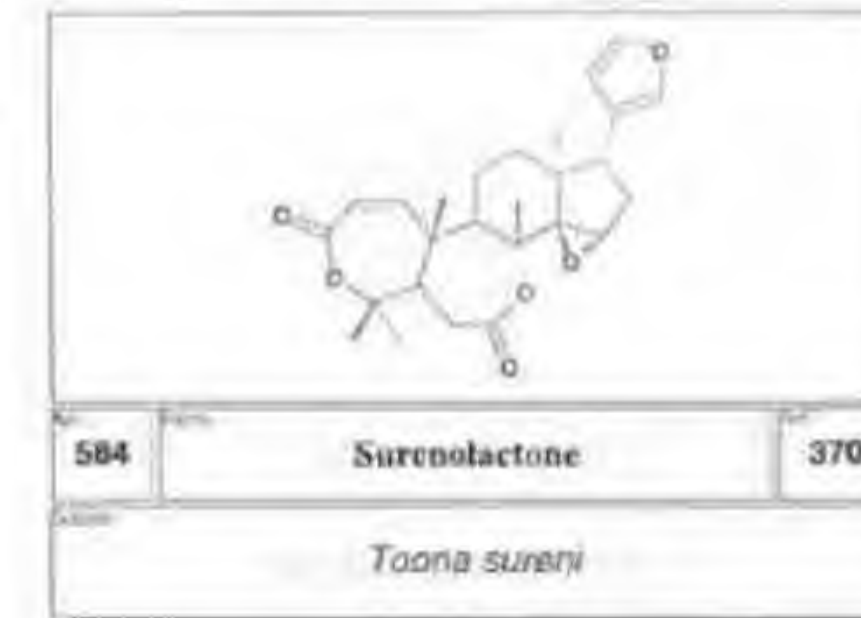
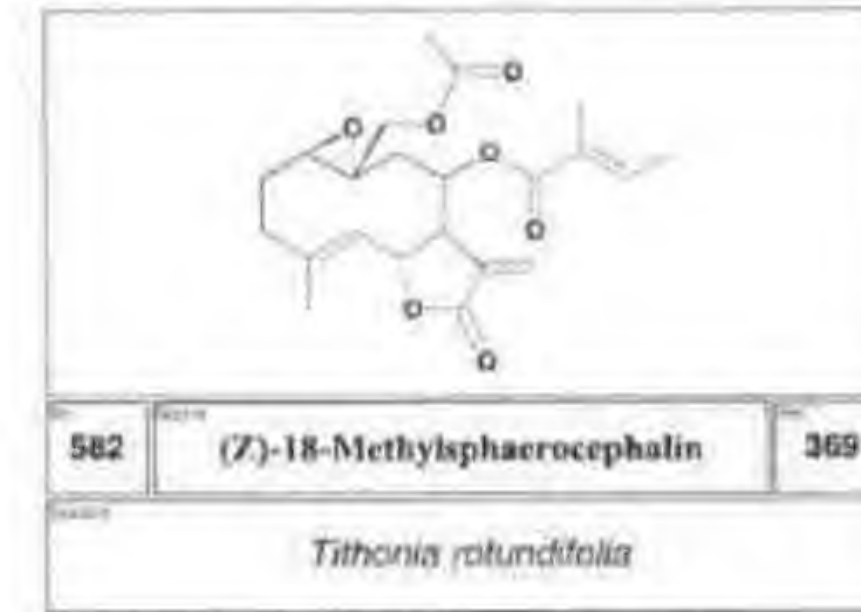
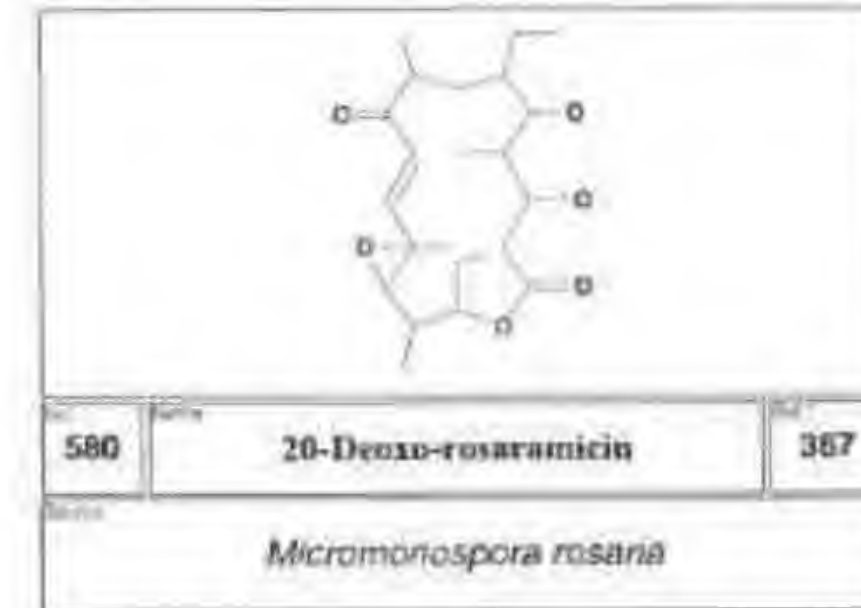
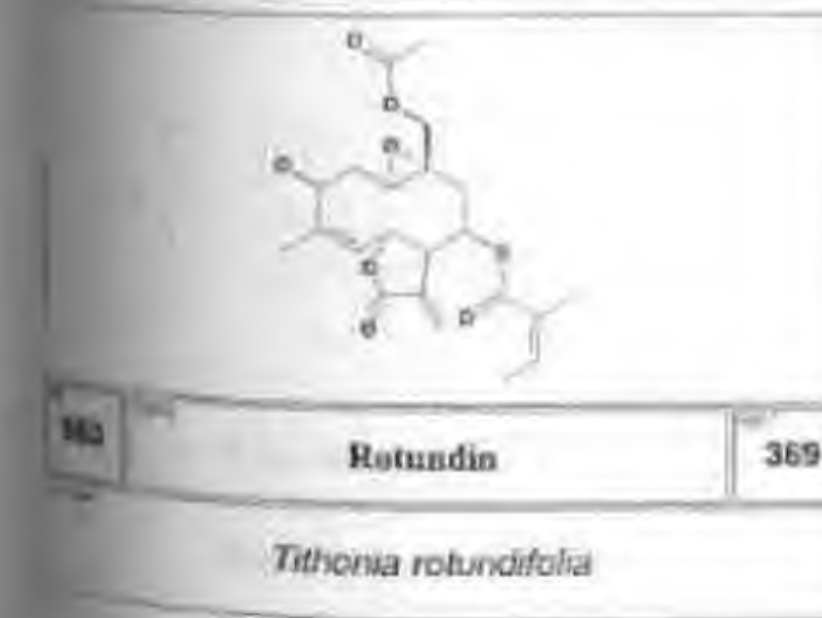
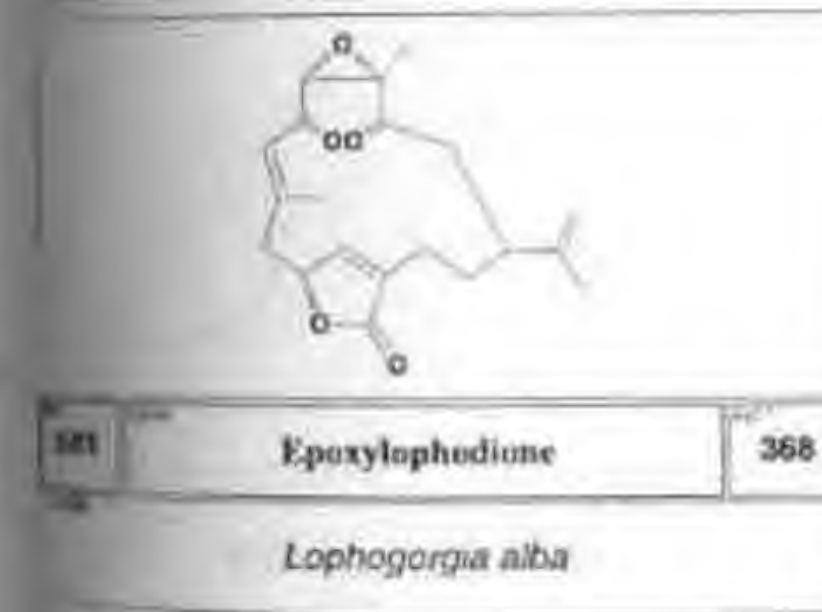
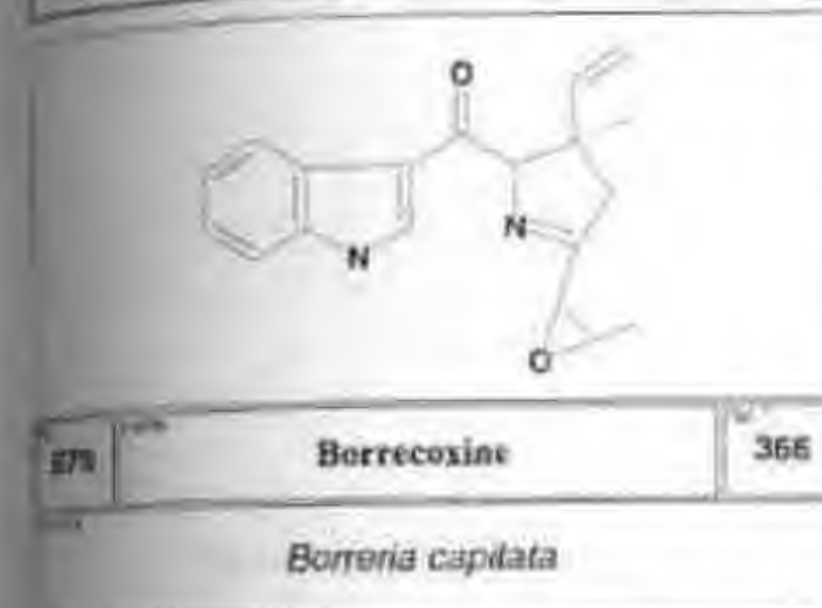
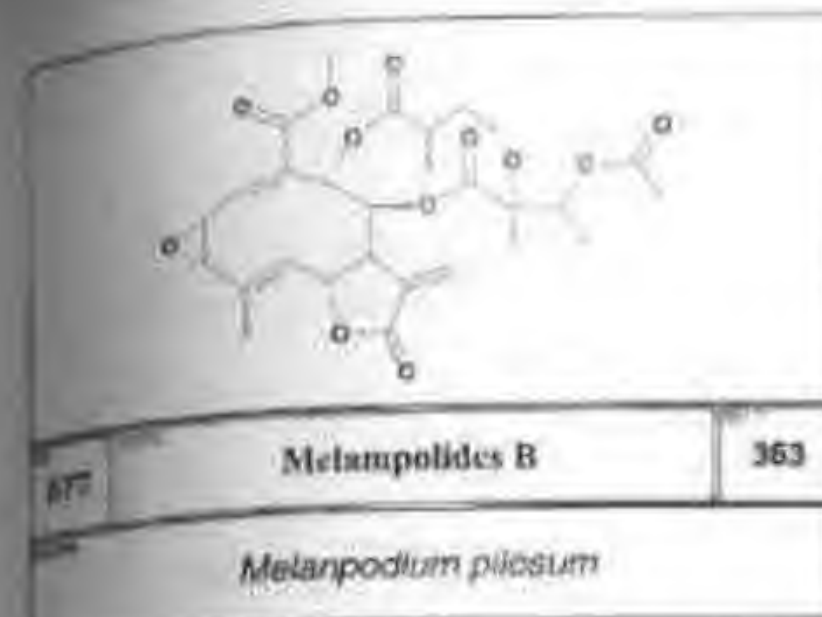
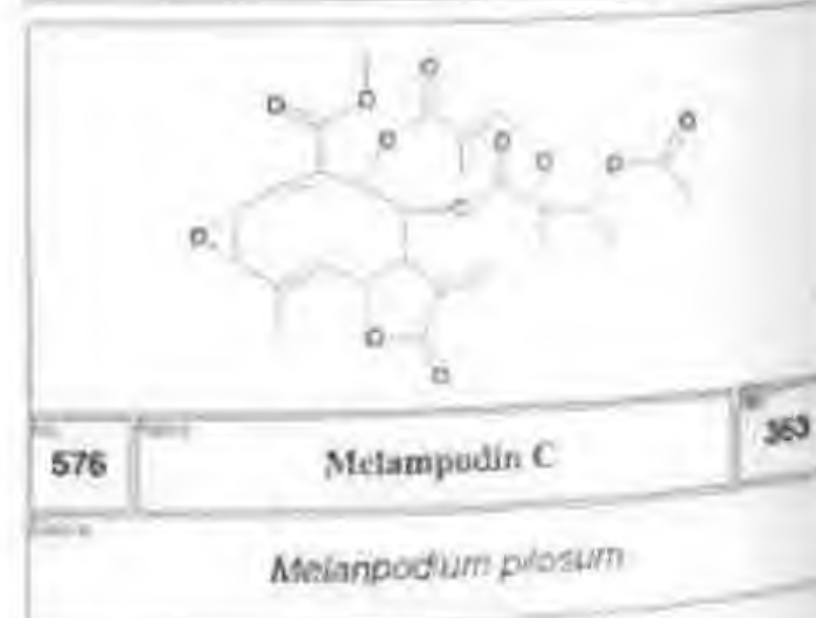
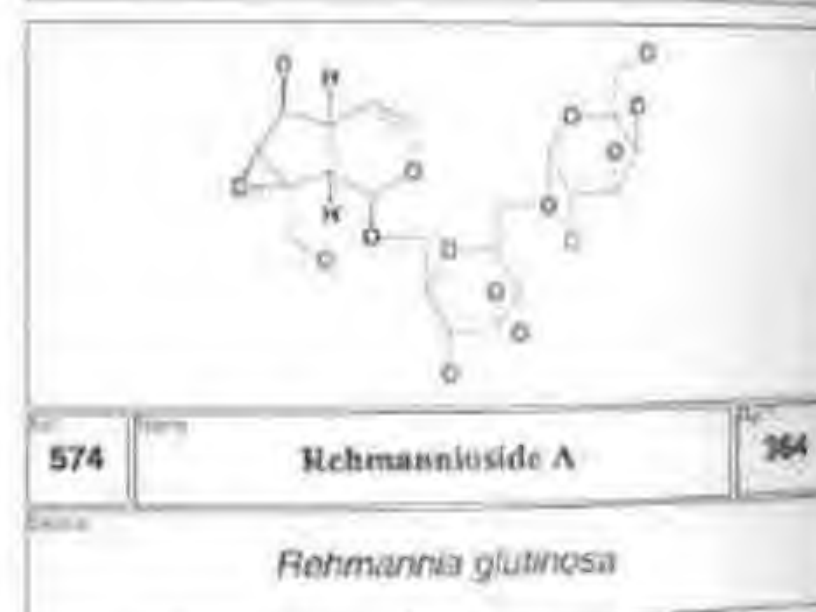
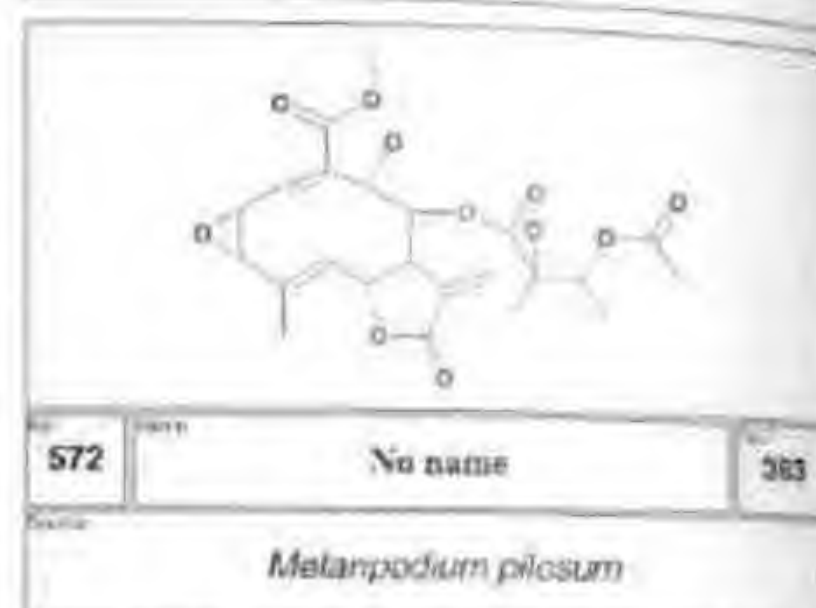
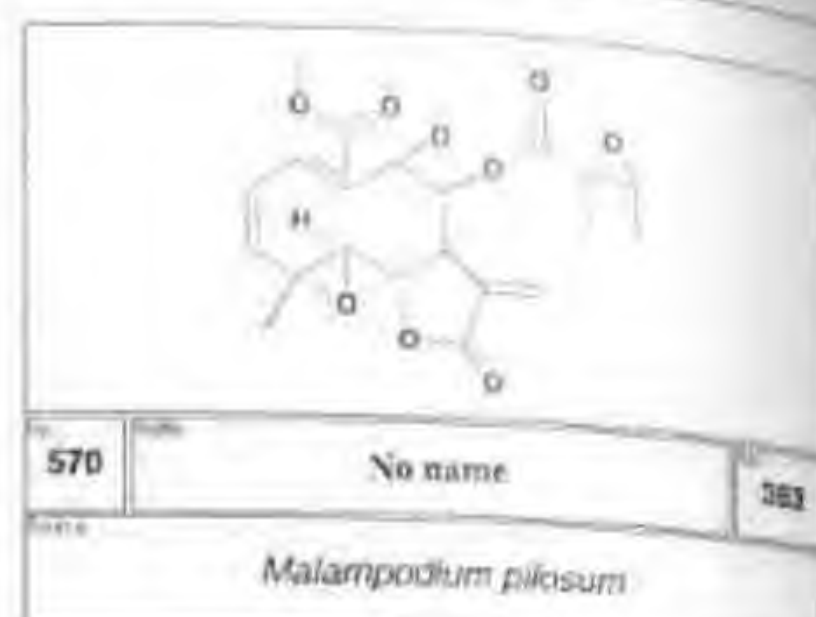
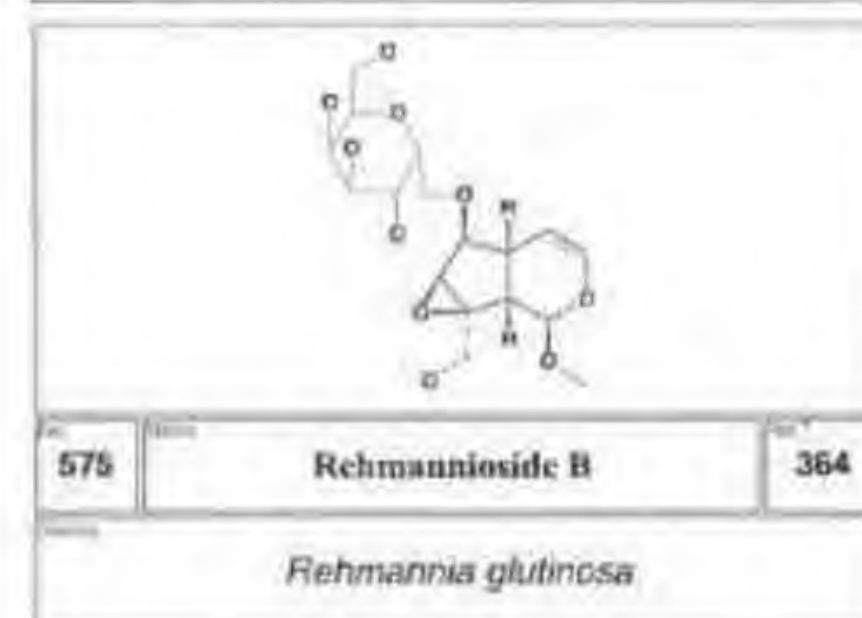
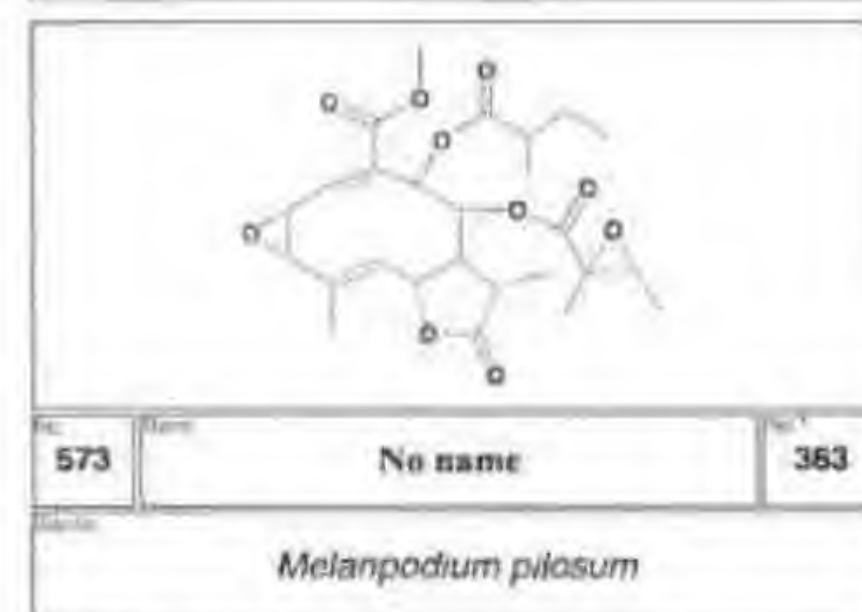
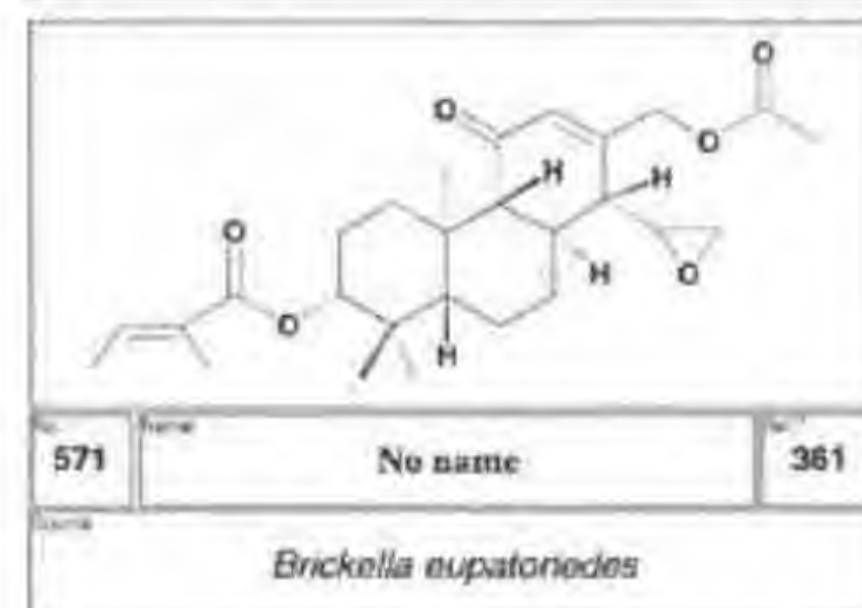
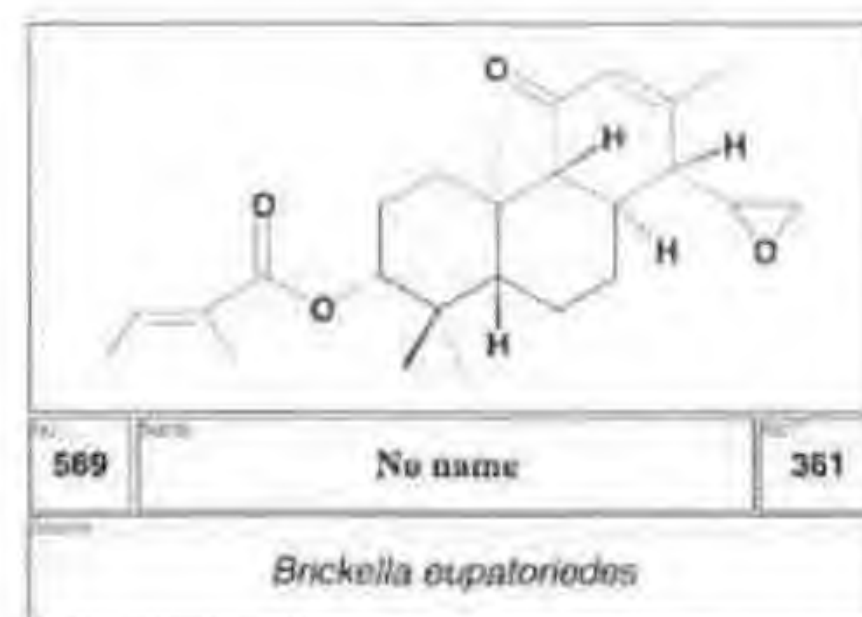
566 No name 361

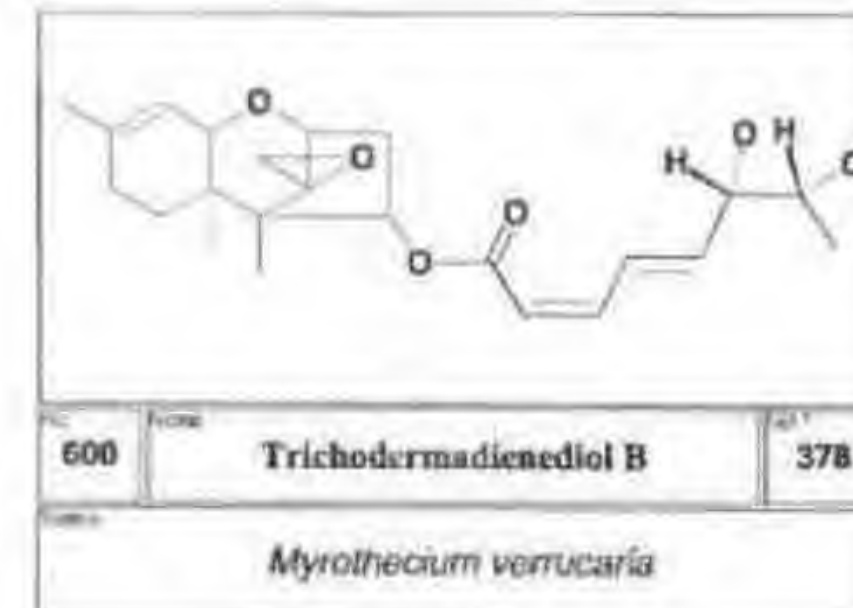
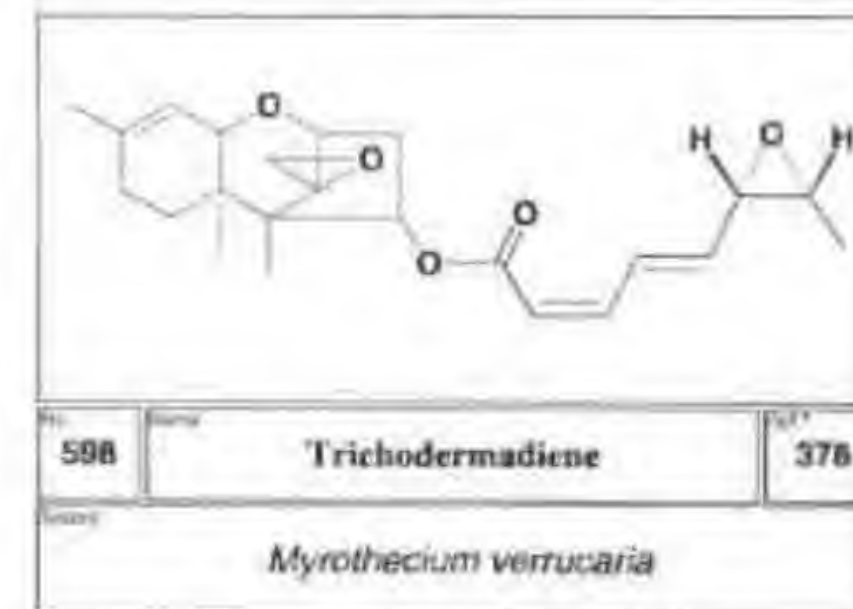
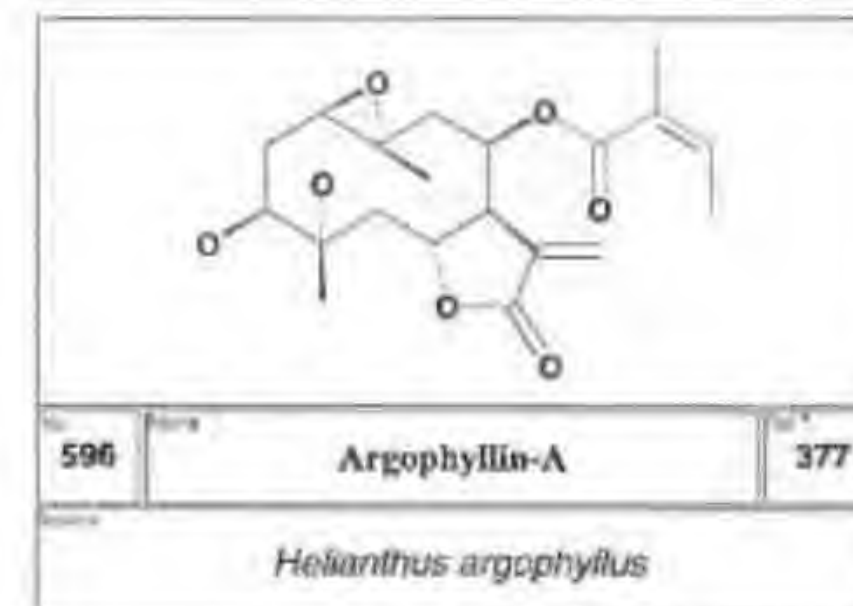
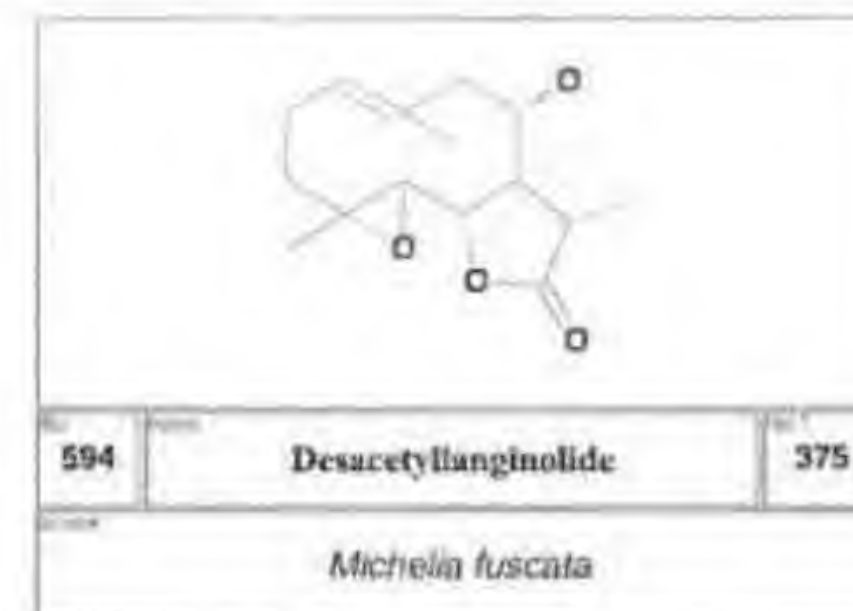
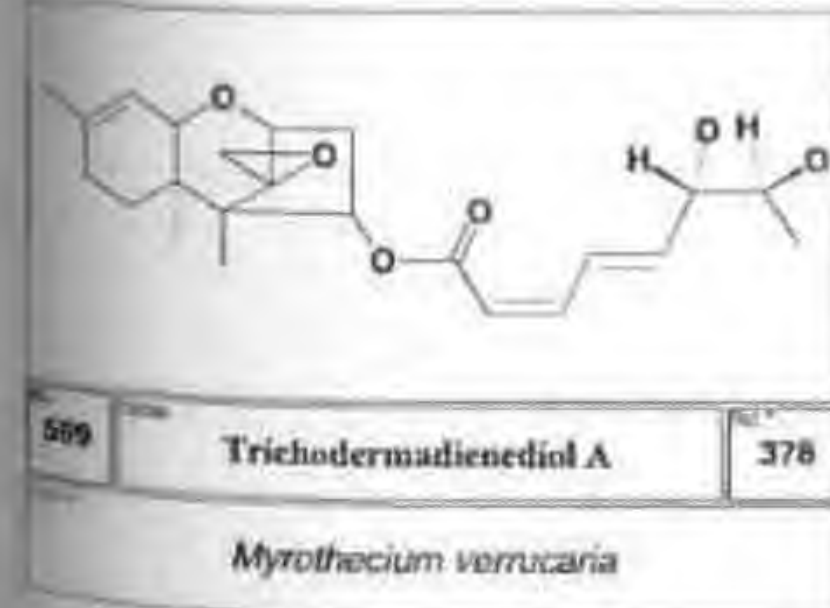
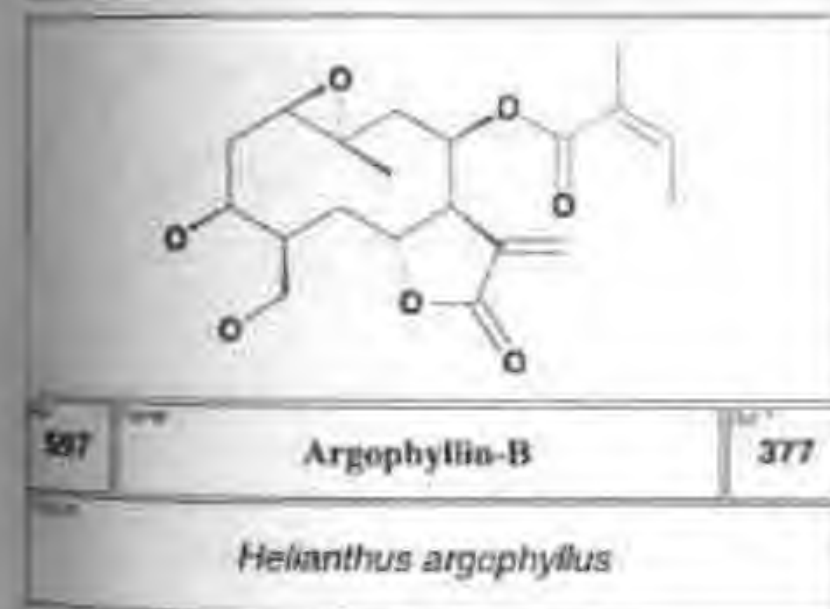
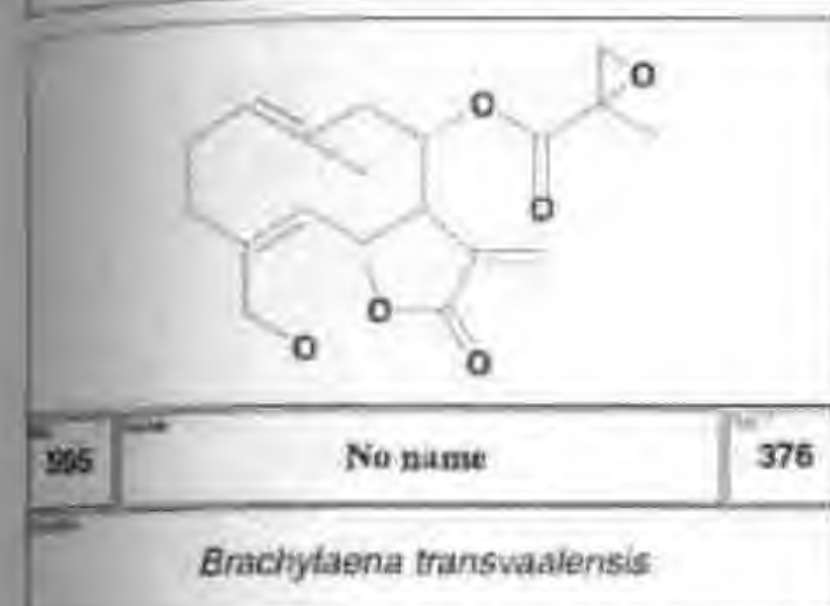
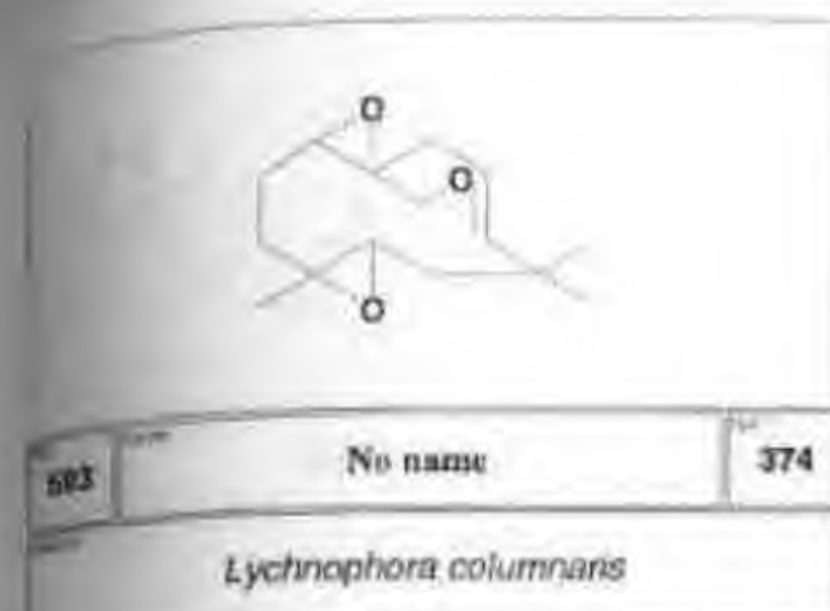
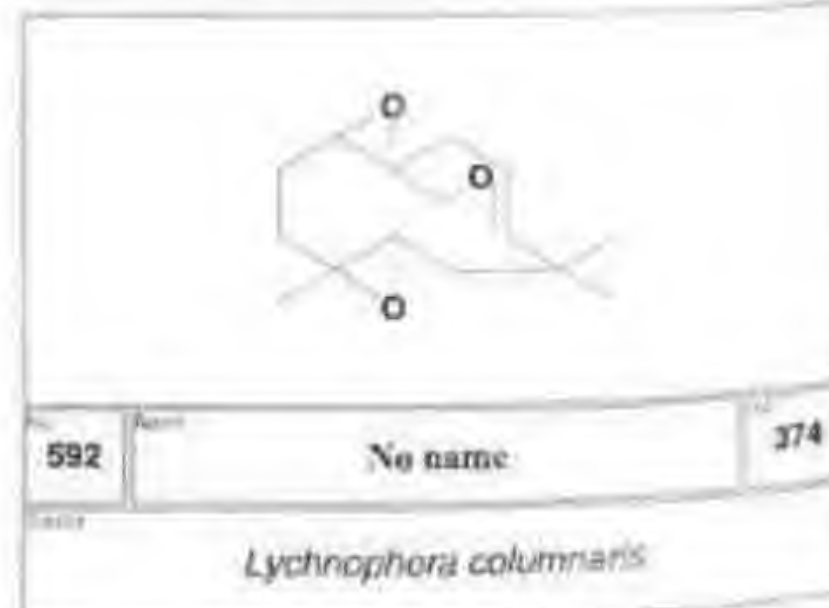
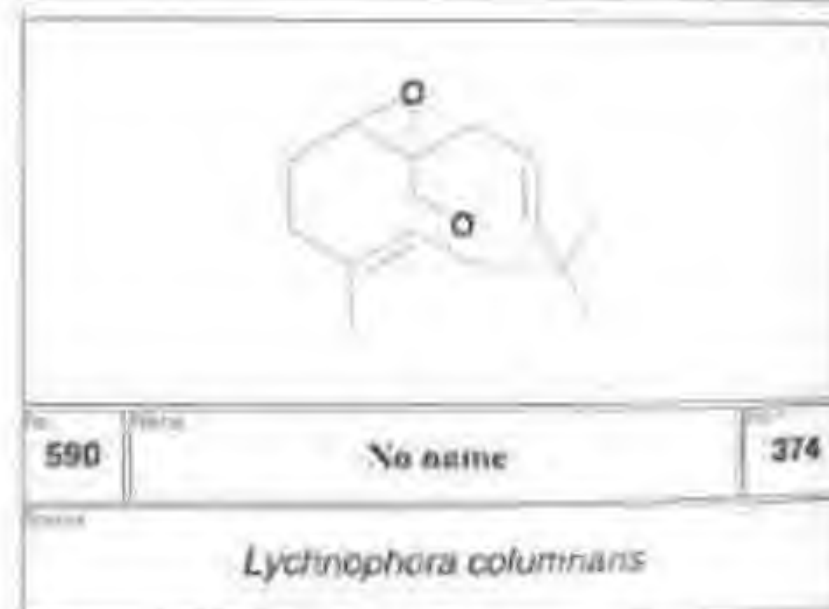
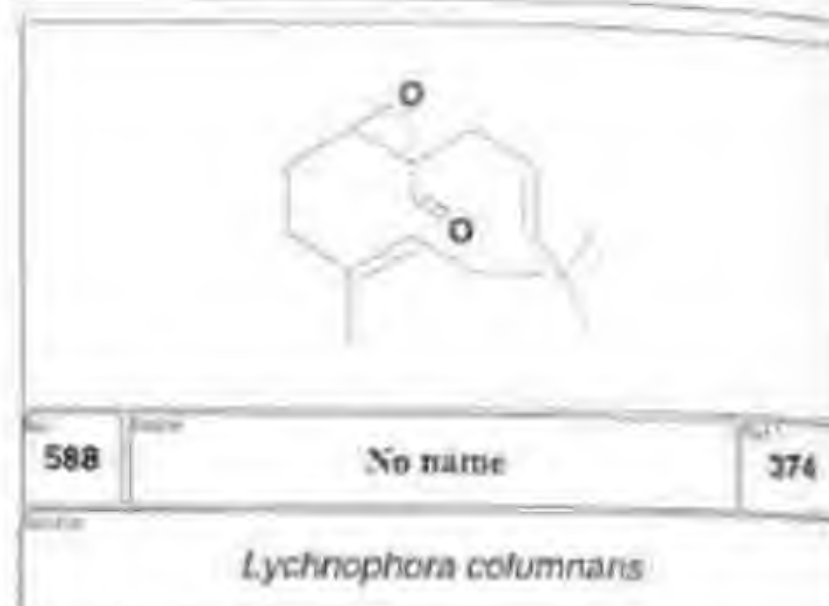
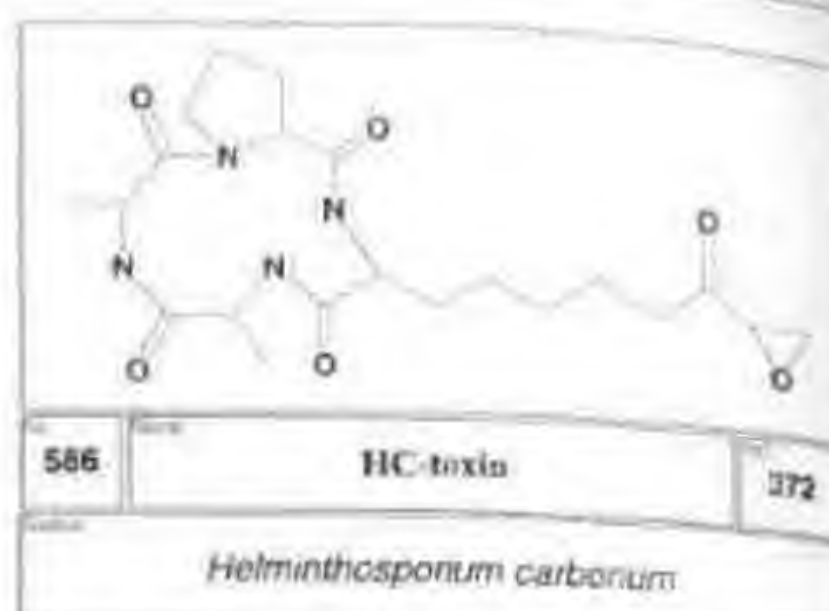
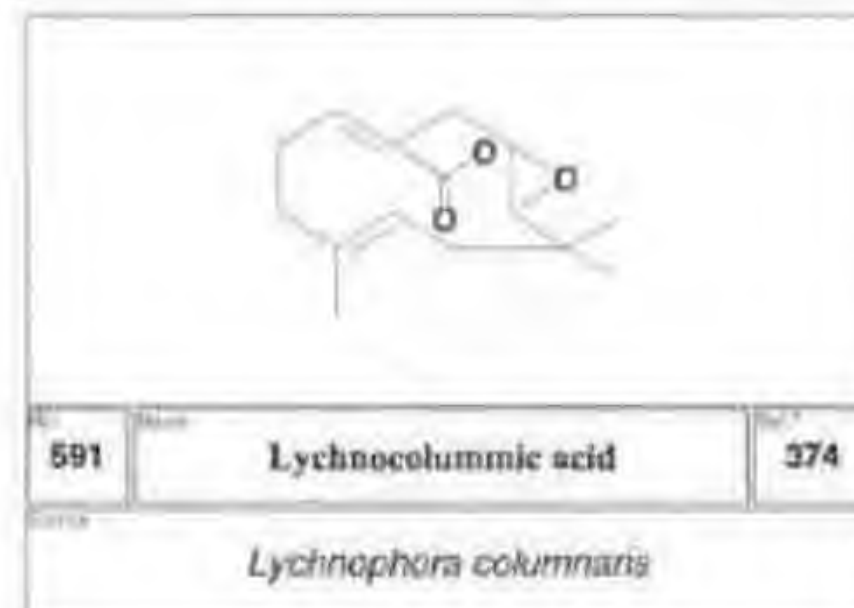
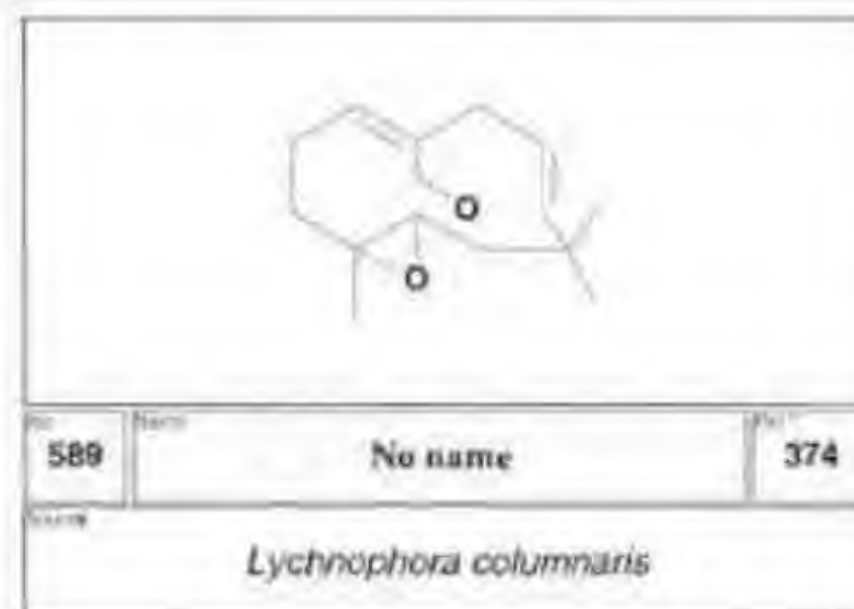
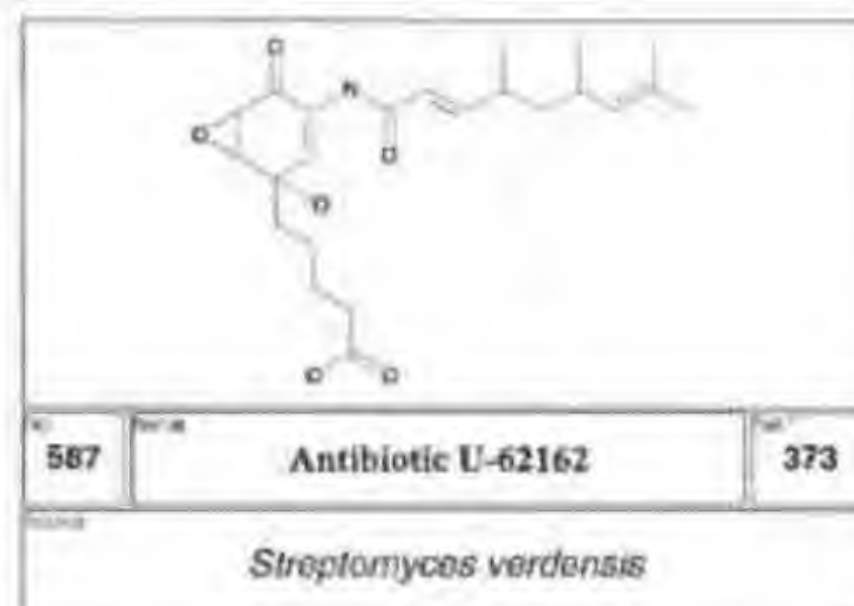
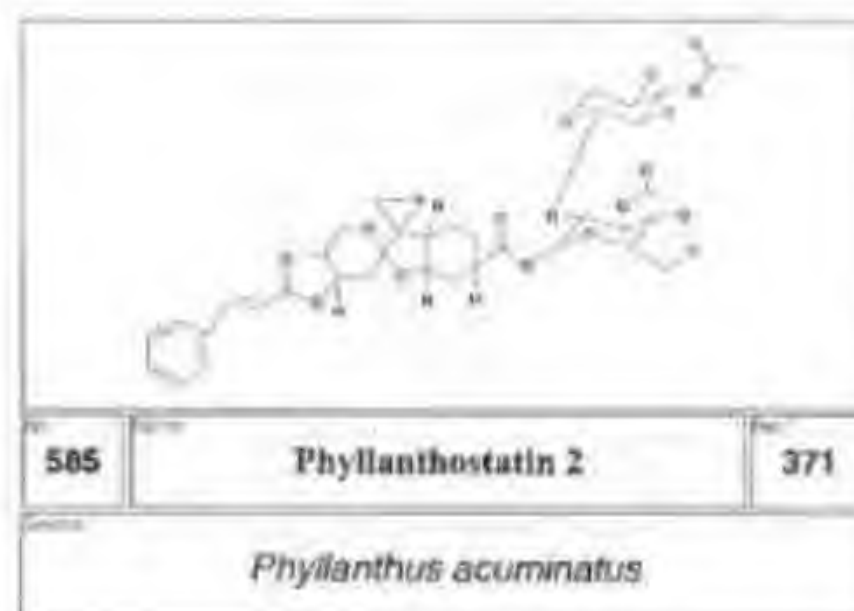
Lasiodora mori

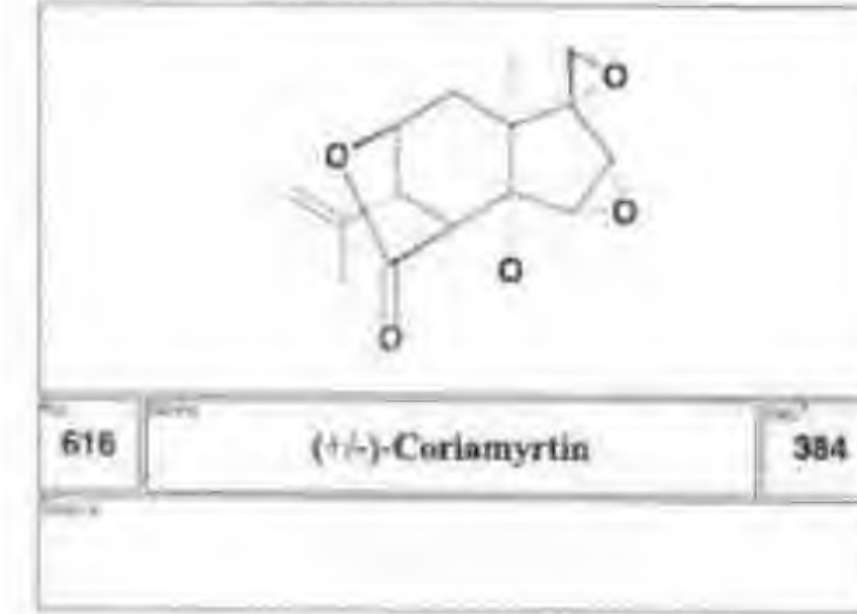
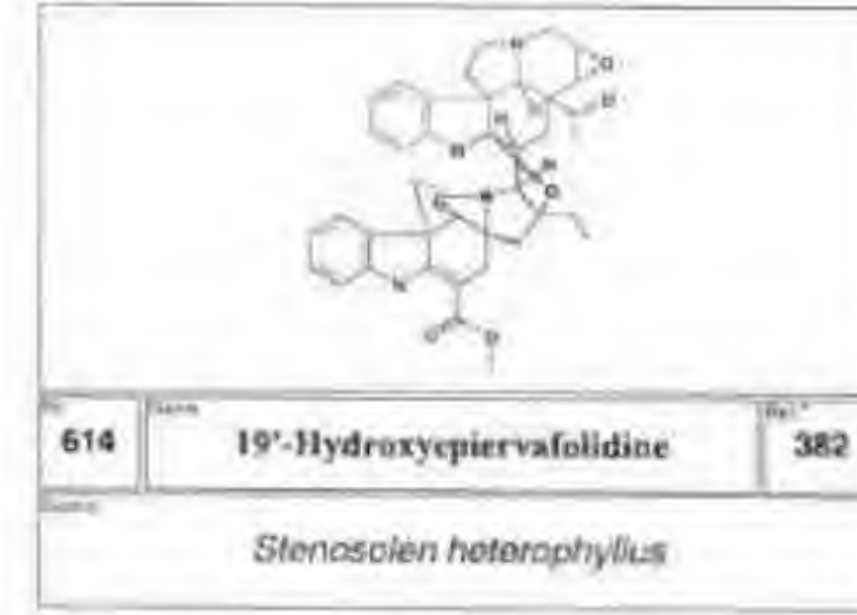
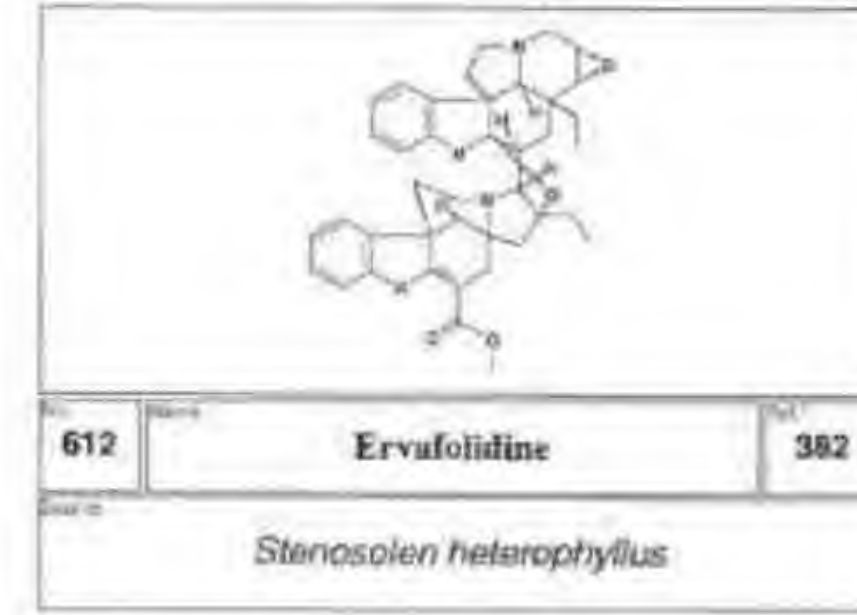
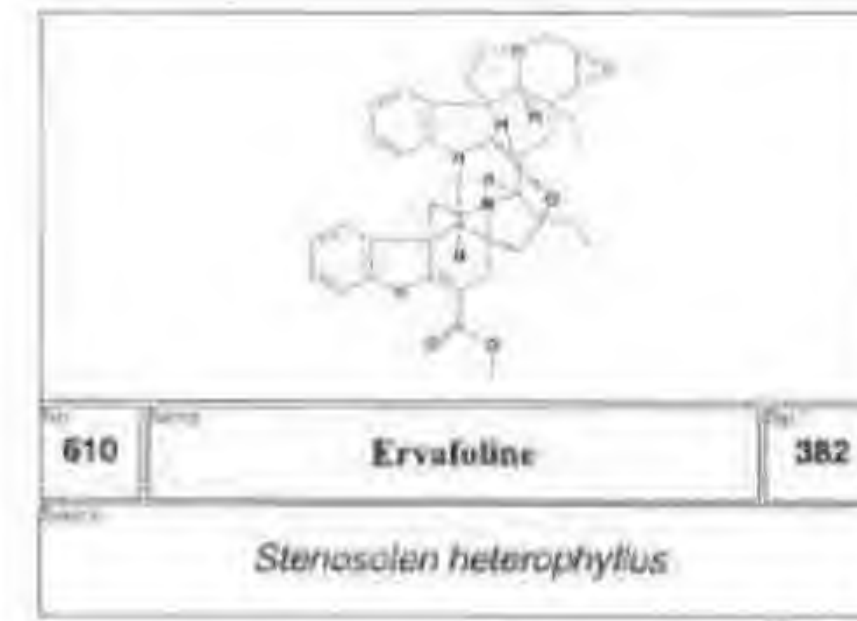
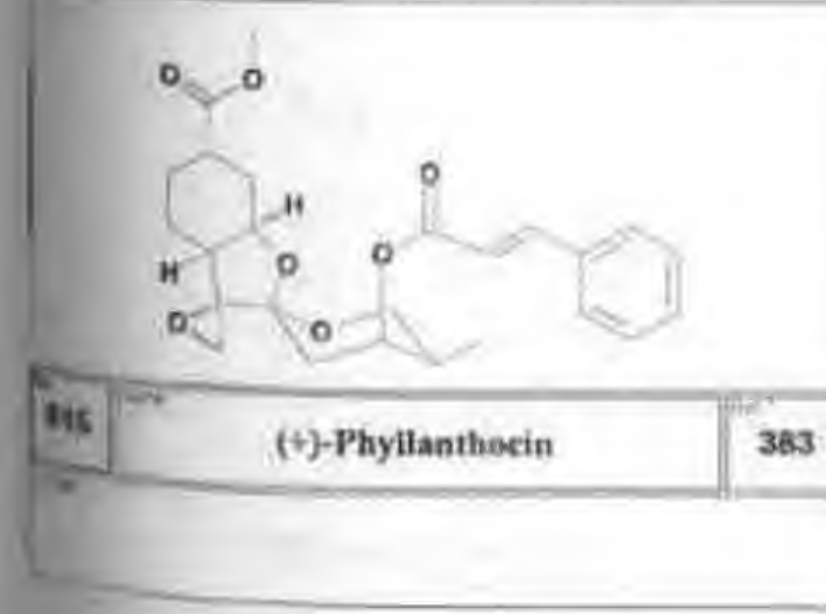
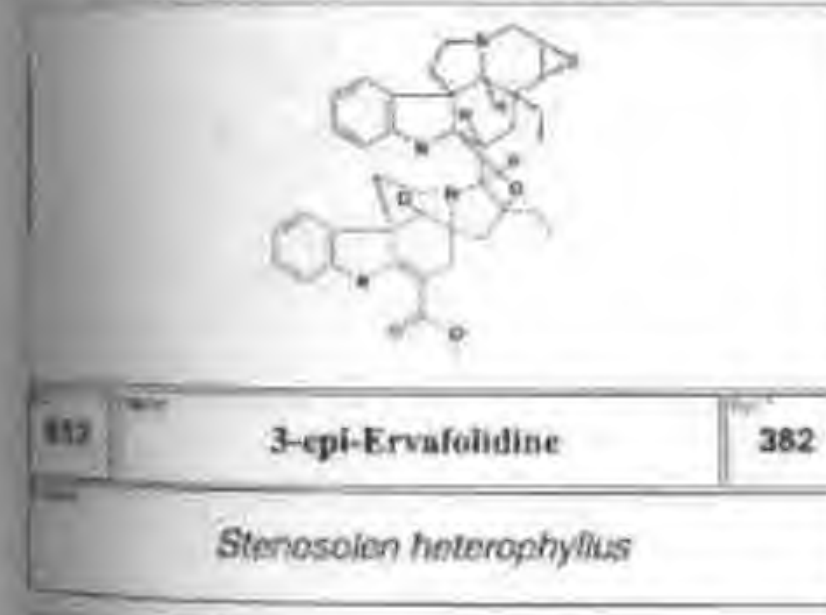
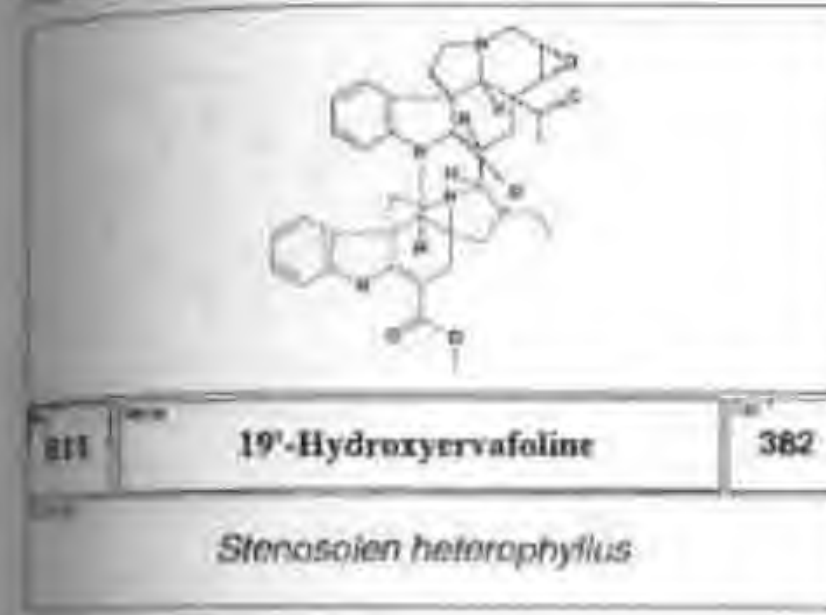
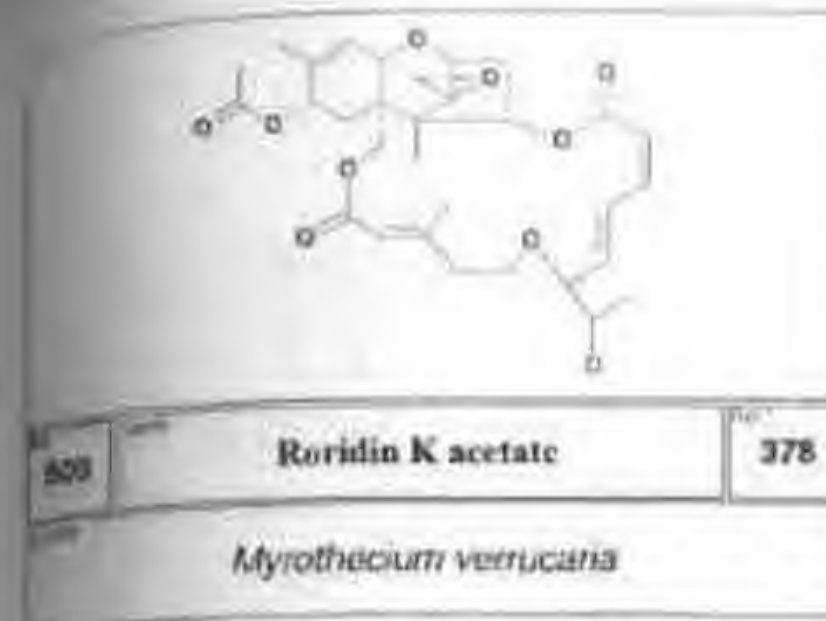
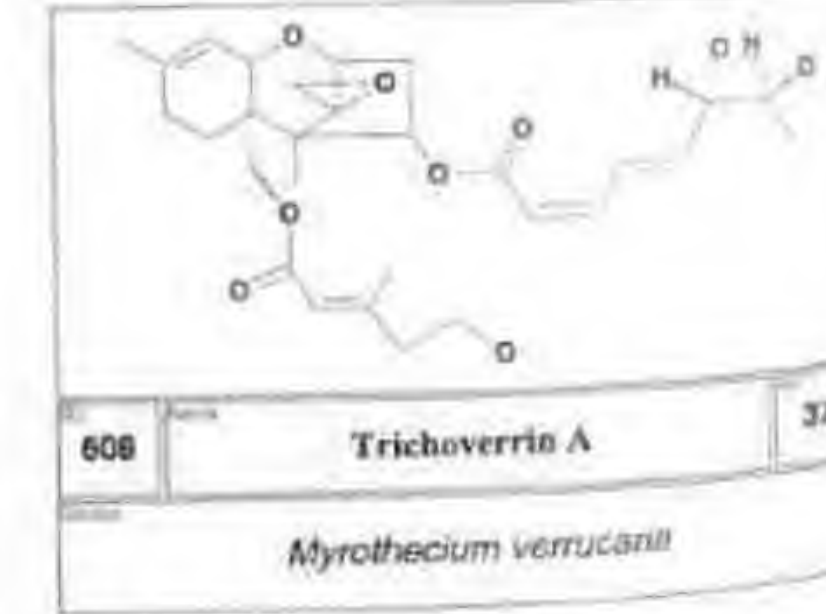
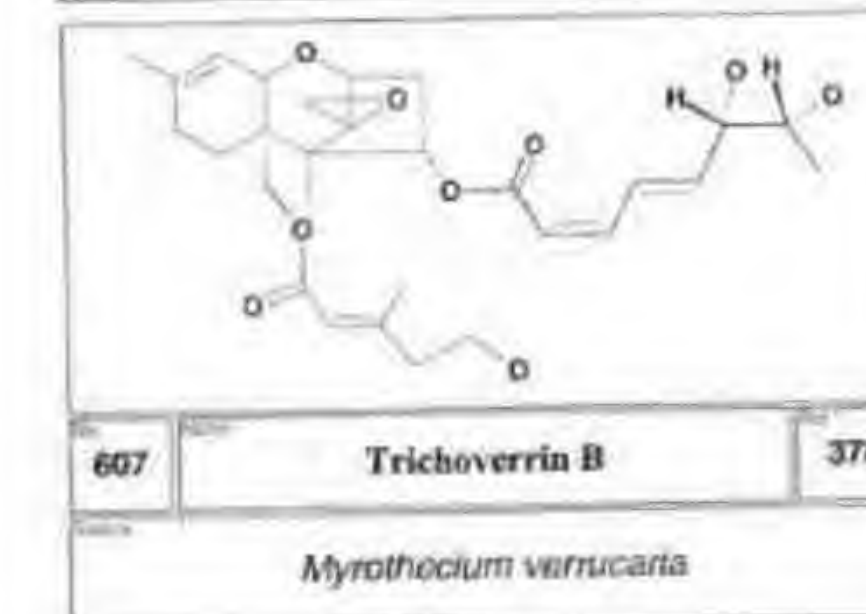
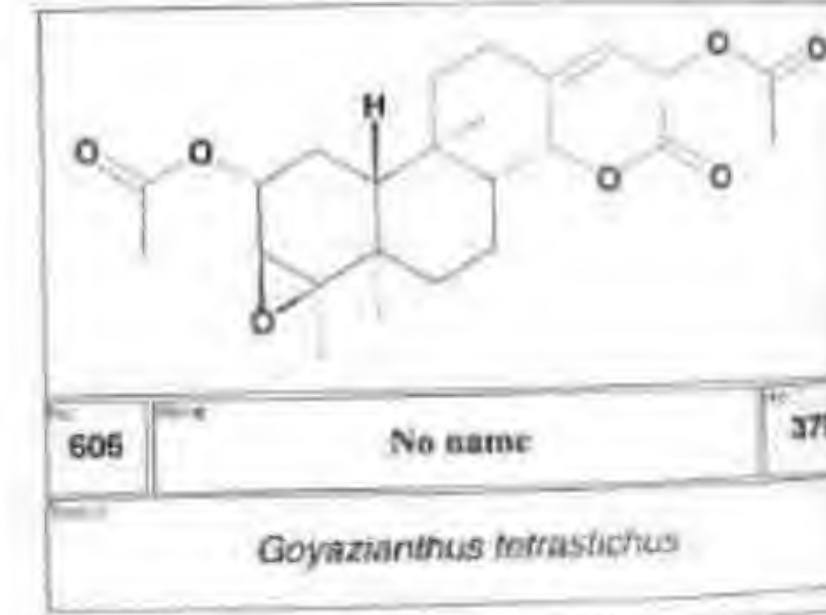
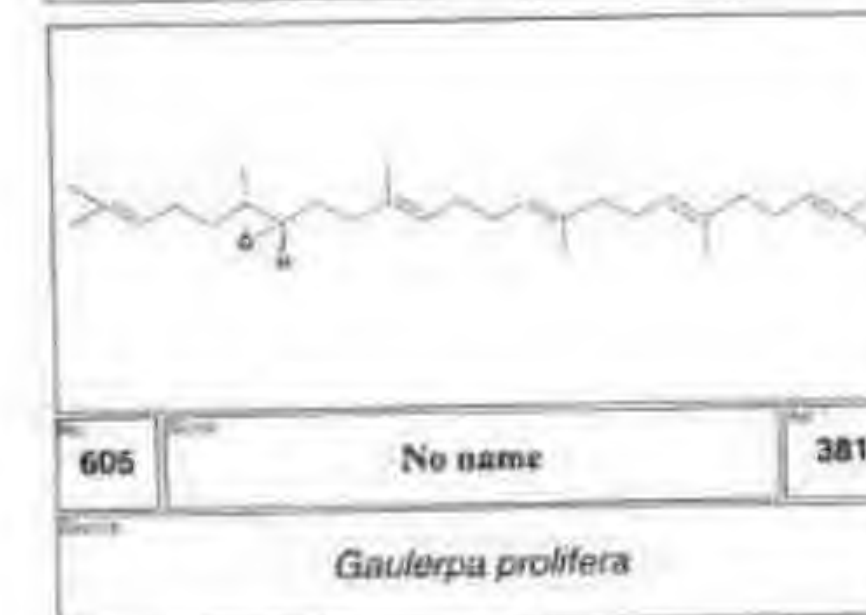
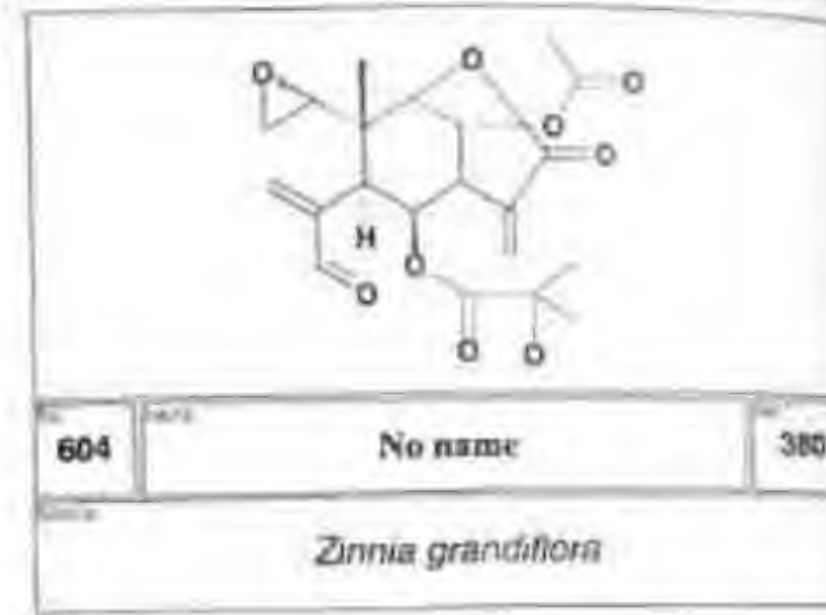
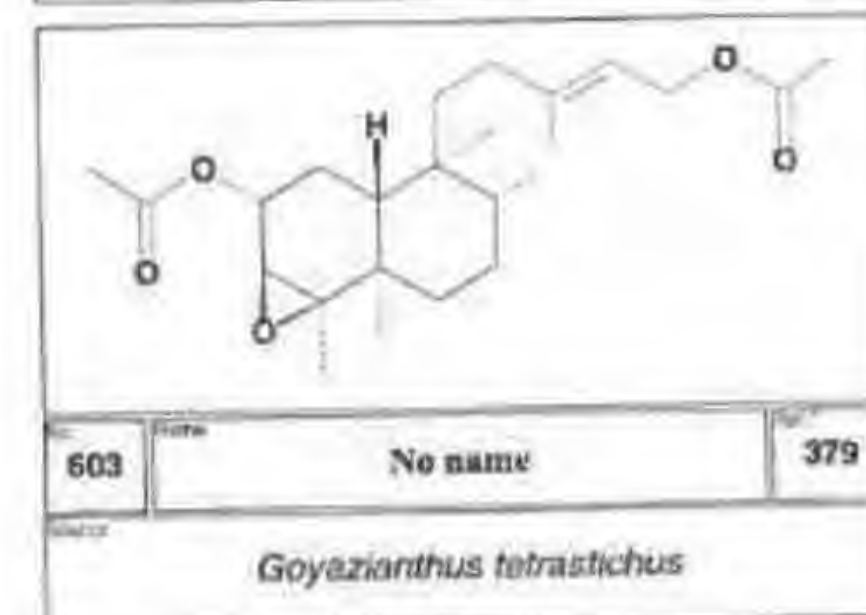
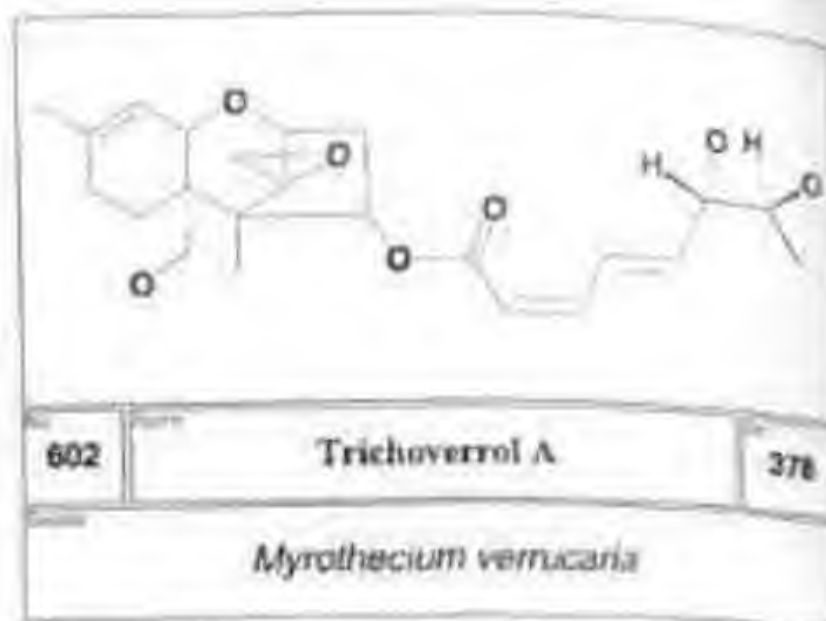
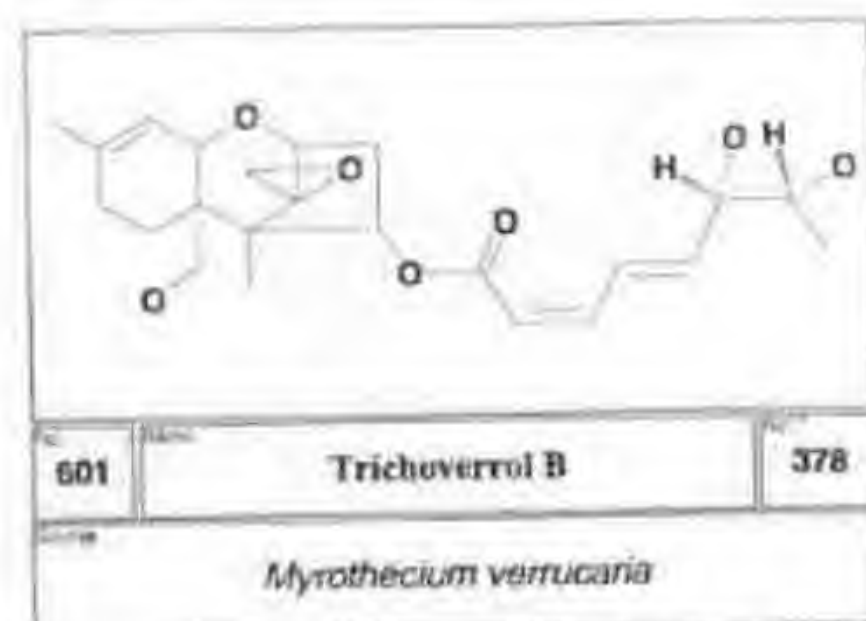


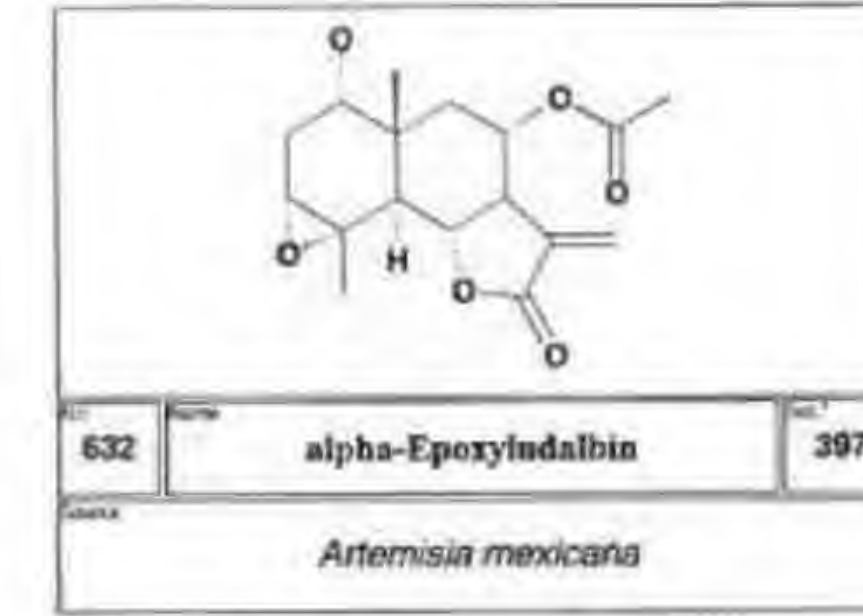
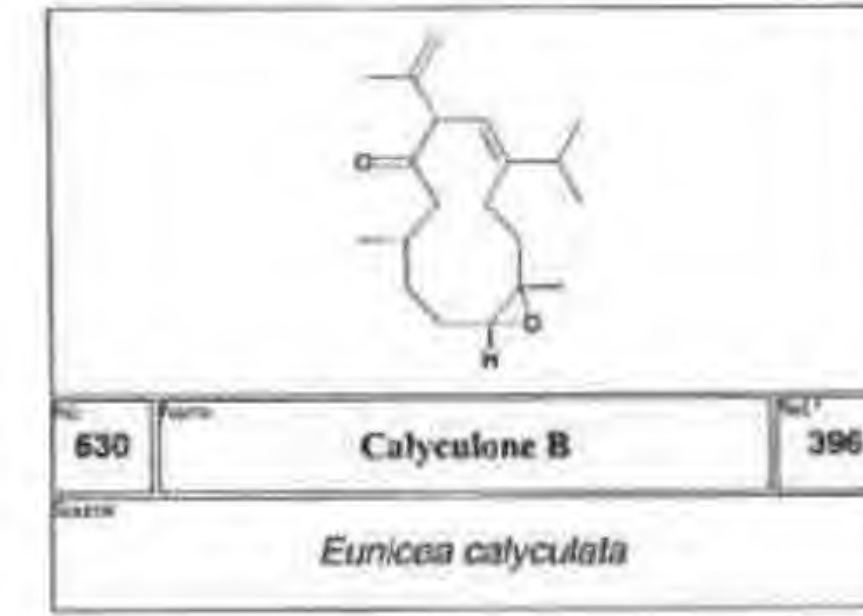
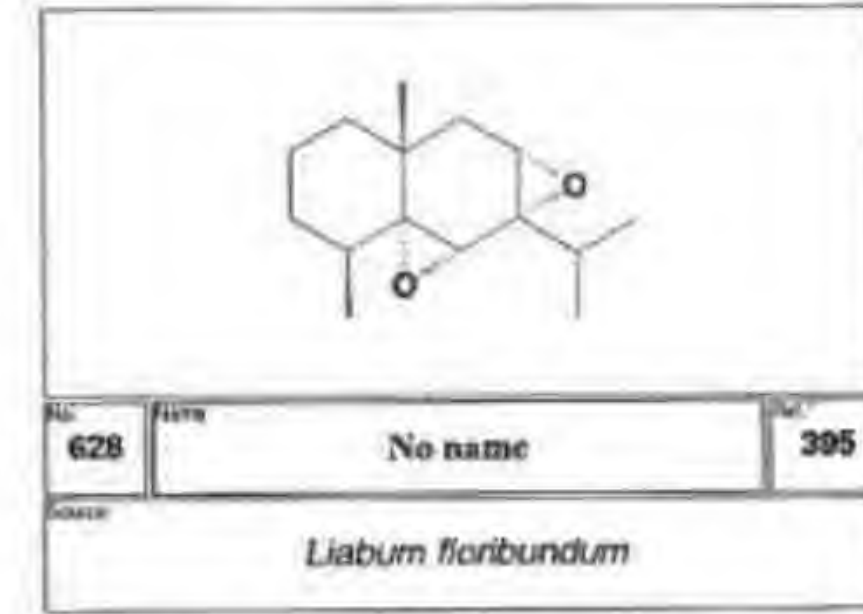
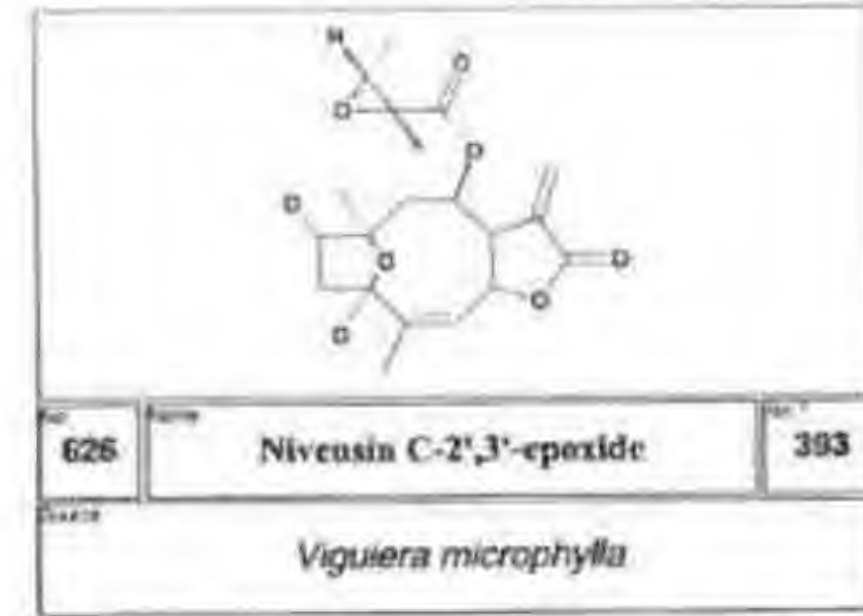
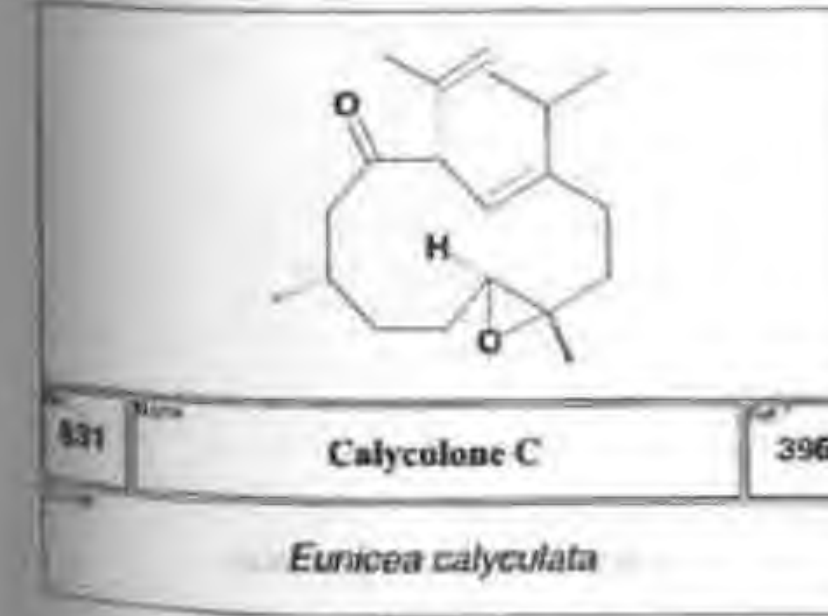
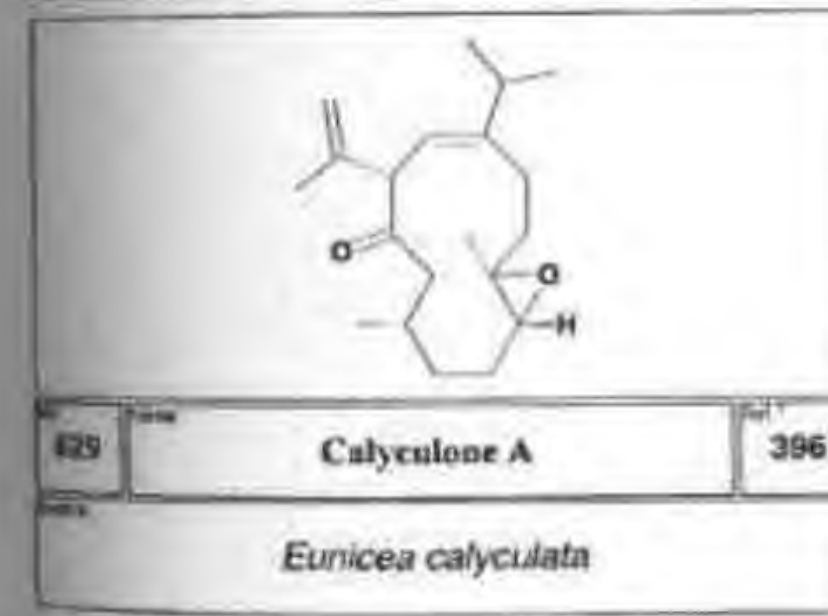
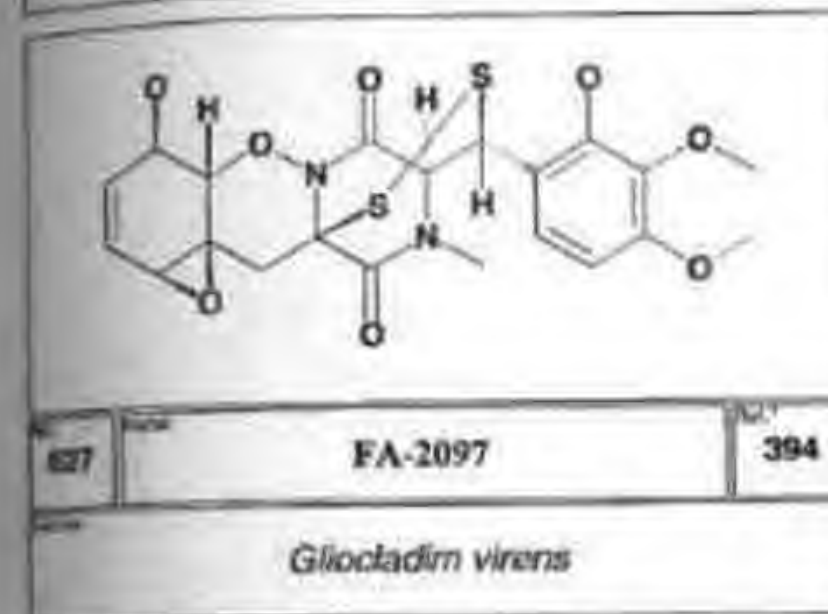
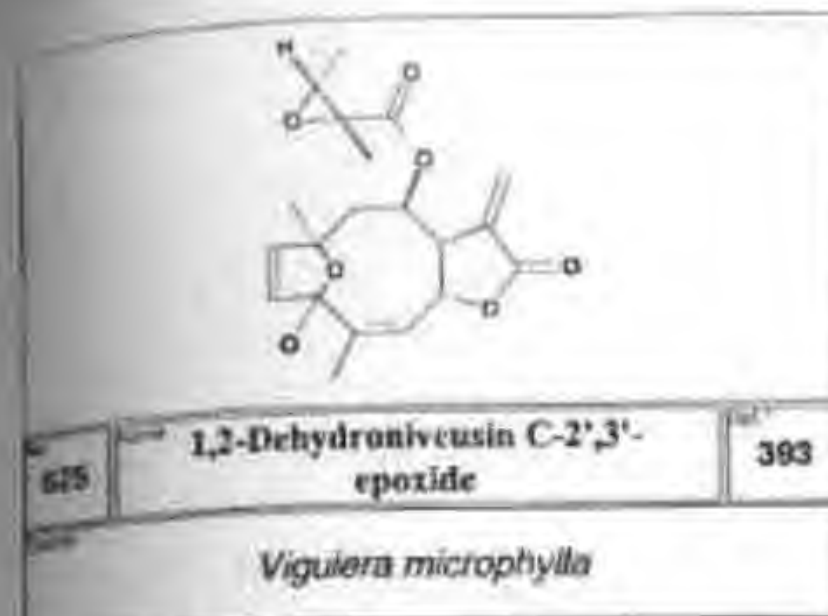
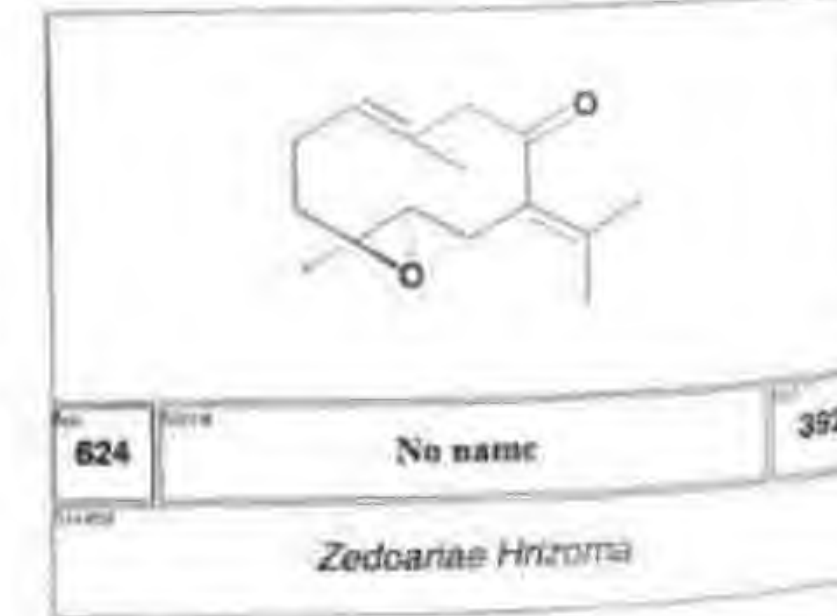
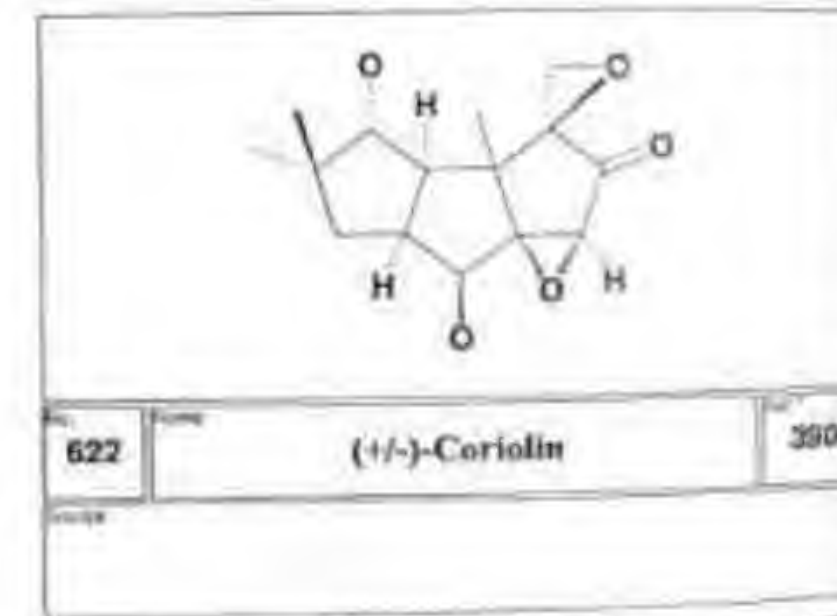
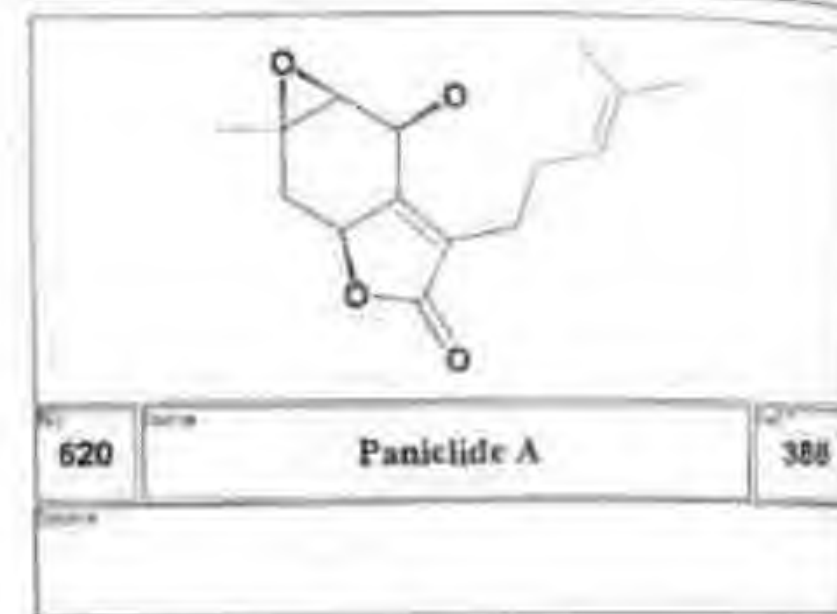
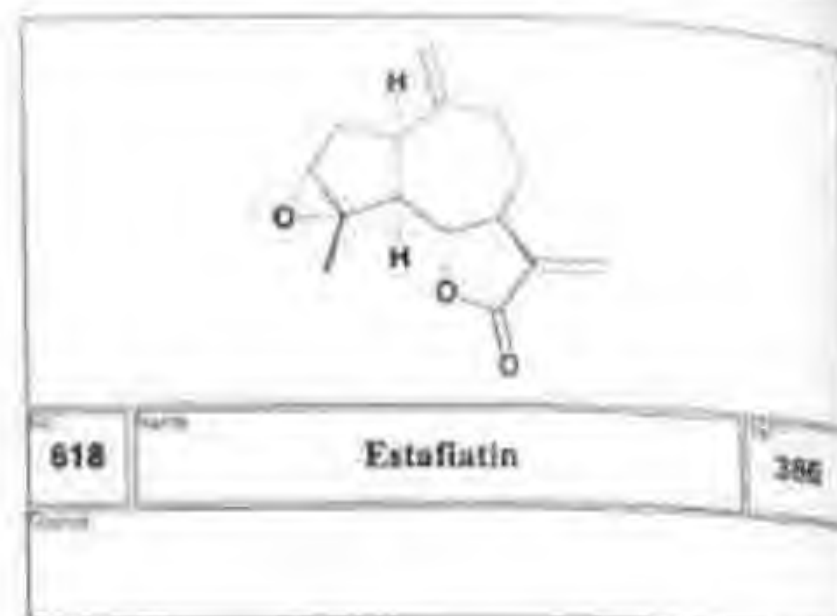
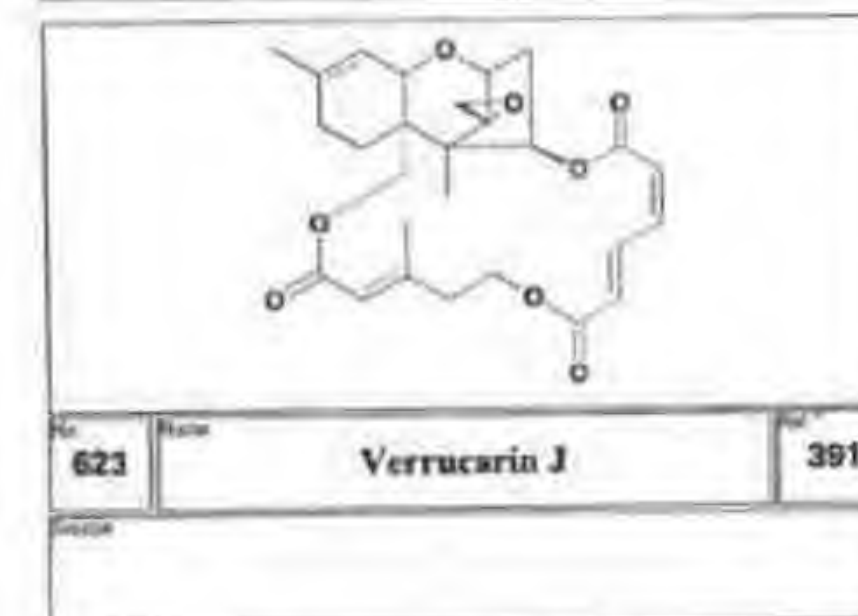
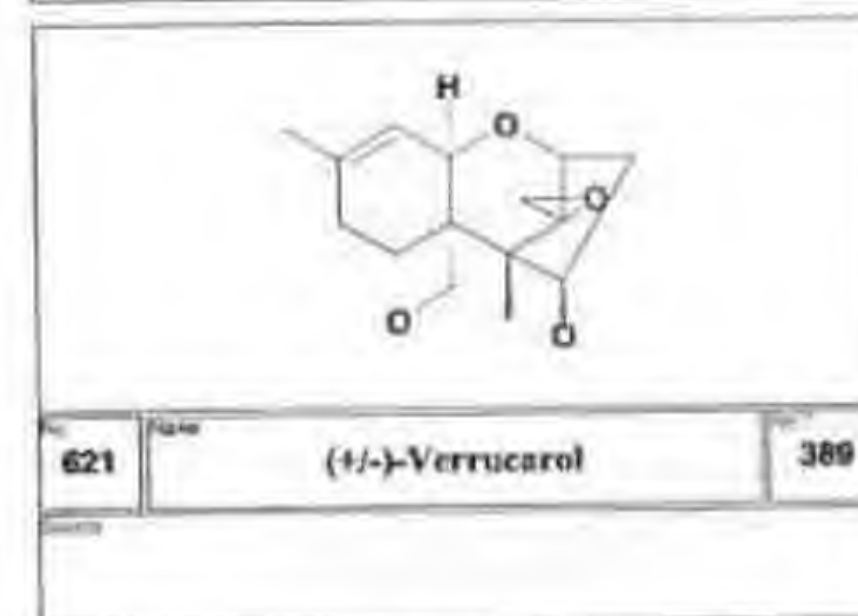
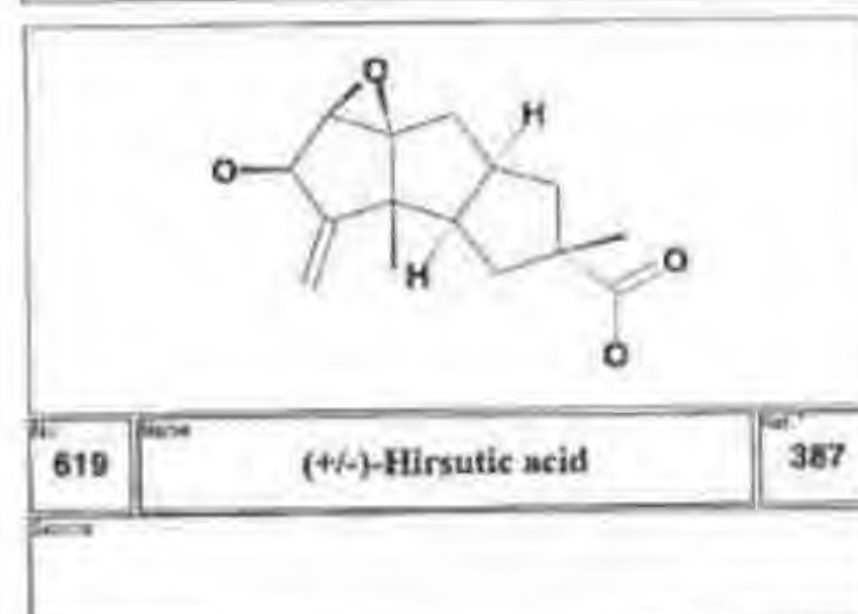
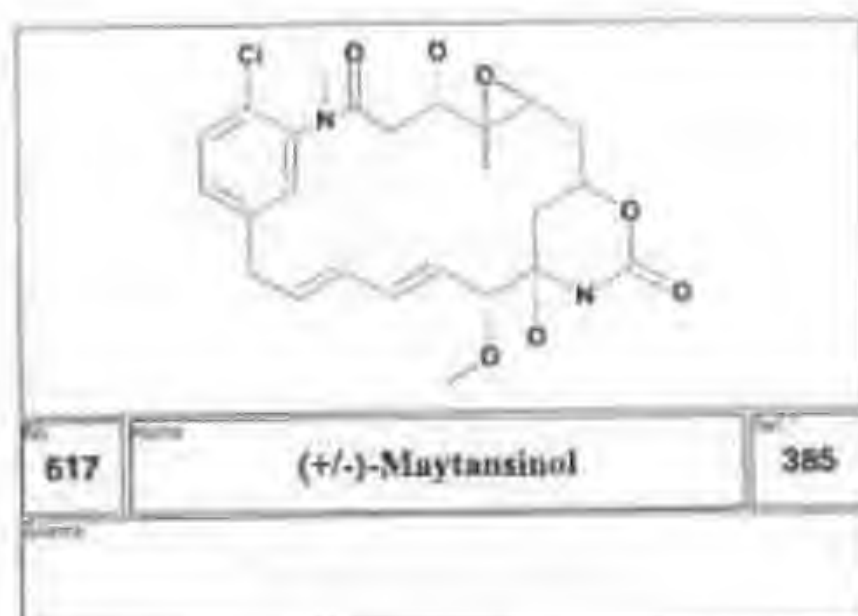
568 No name 361

Brickellia eupatorioides





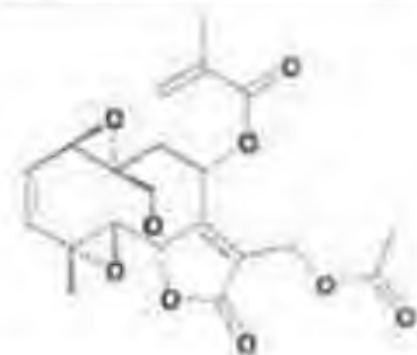






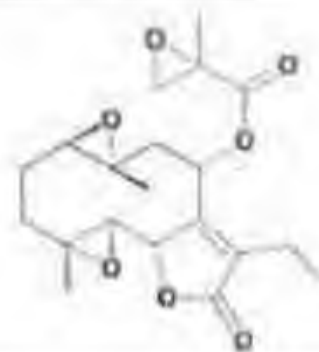
633 Yamayomoginin 398

Artemisia montana



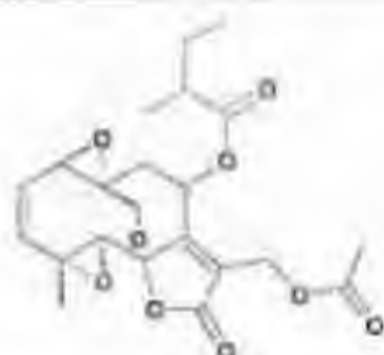
635 No name 400

Vernonia species



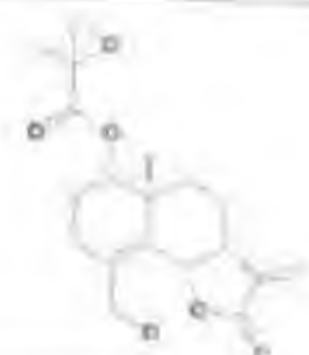
637 17,18-Epoxyvernontaloid 400

Vernonia species



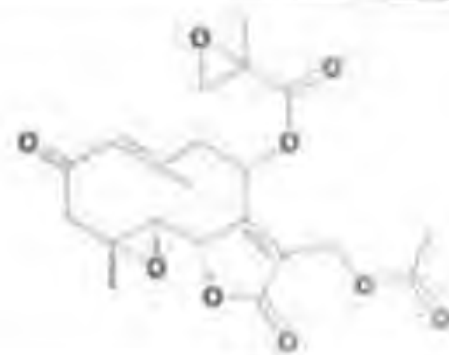
639 No name 400

Vernonia species



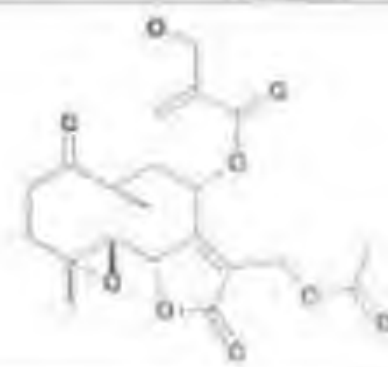
634 No name 399

Dimerostemma bishopii



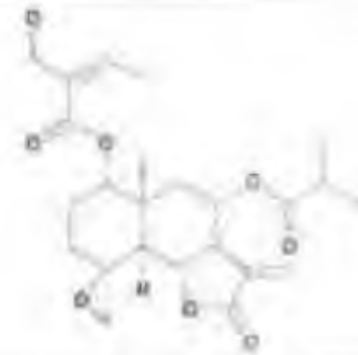
636 No name 400

Vernonia species



638 No name 400

Vernonia species



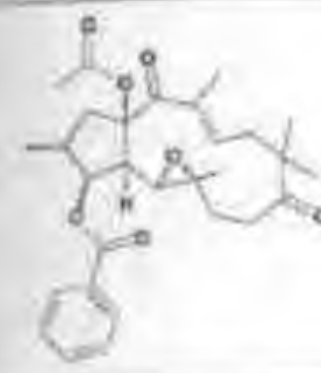
640 No name 399

Dimerostemma asperatum



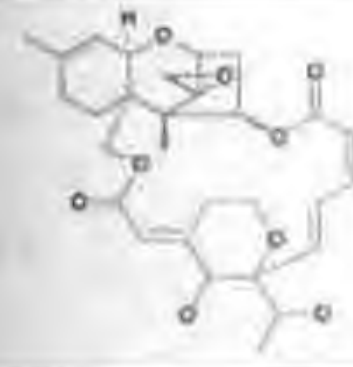
641 No name 401

Euphorbia characias



643 No name 403

Euphorbia characias



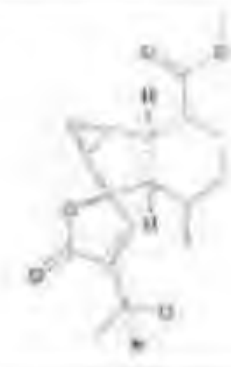
645 PD 113,326 404

Myrothecium roridum



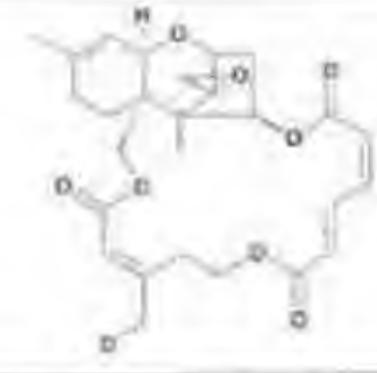
647 No name 406

Datura species and hybrids



642 Plumieposide 402

Allamandra nerifolia



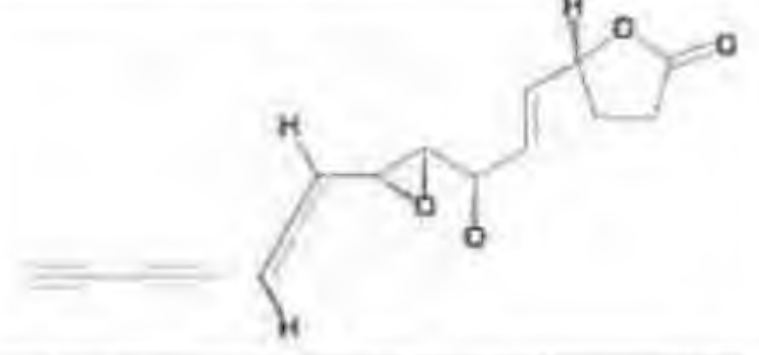
644 PD 113,325 404

Myrothecium roridum



646 Busseine D 405

Entandrophragma bussei



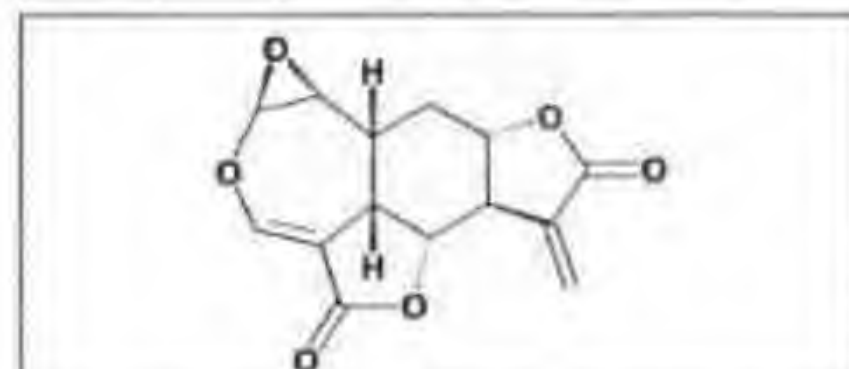
648 Cepacin A 407

Pseudomonas cepacia



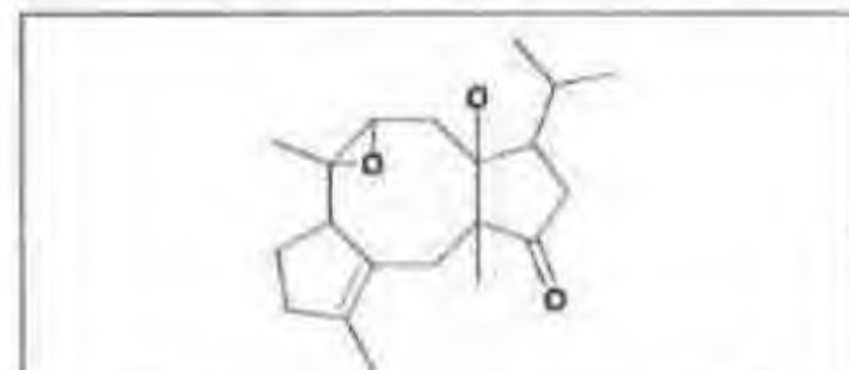
649 Name **Cepacin B** 407

Pseudomonas cepacia



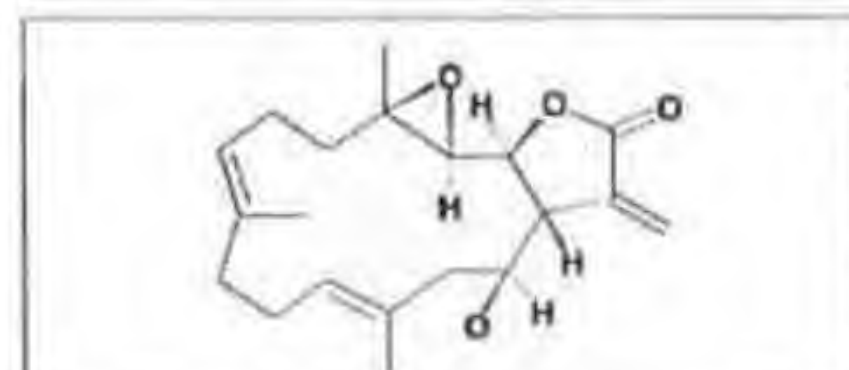
651 Name **1beta,2beta-Epoxymiscandanine** 408

Mikania cynanchifolia



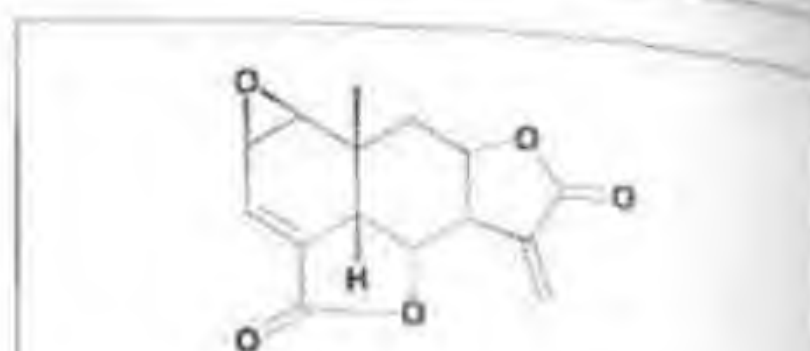
653 Name **Roseatoxide** 410

Hypoestes rosea



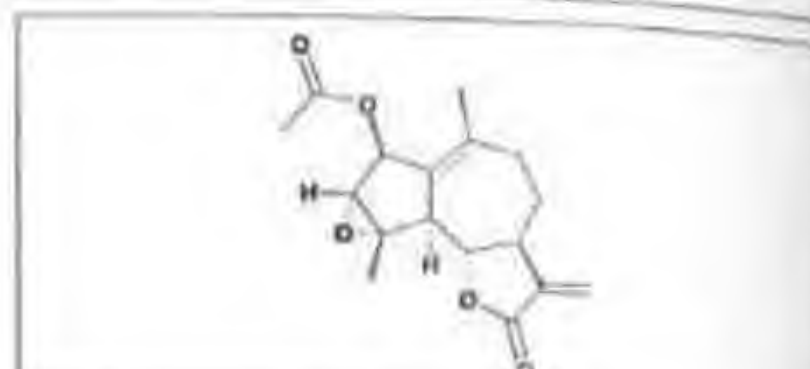
655 Name **No name** 412

Lobophytum cristigalli



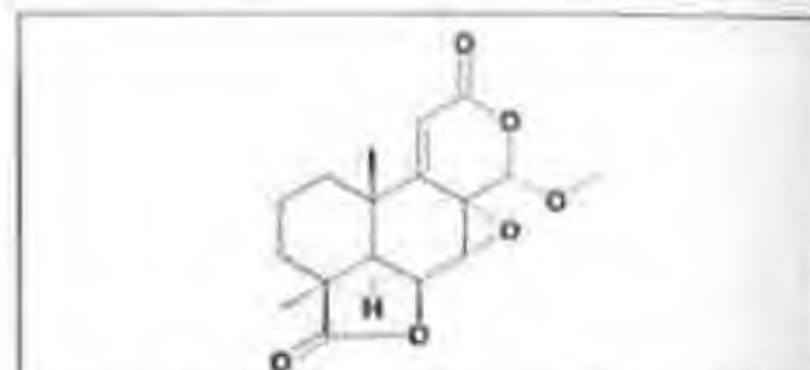
650 Name **Mikacynancholide** 408

Mikania cynanchifolia



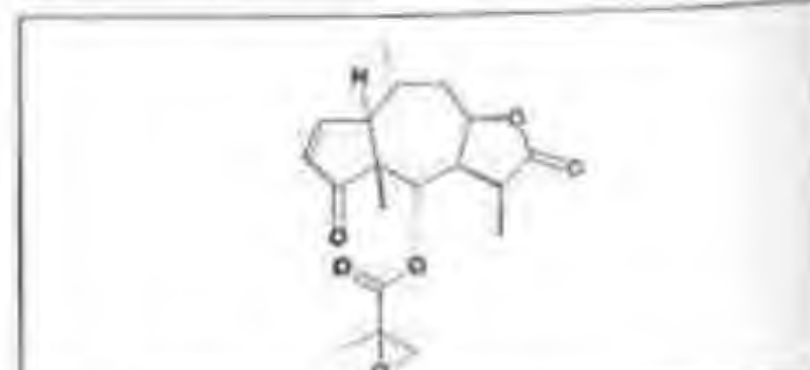
652 Name **No name** 409

Grosvenoria coelocaulis



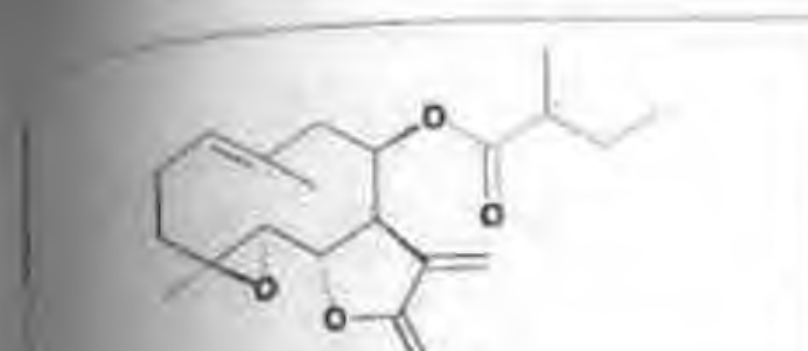
654 Name **PR 1388** 411

Oidiodendron truncatum



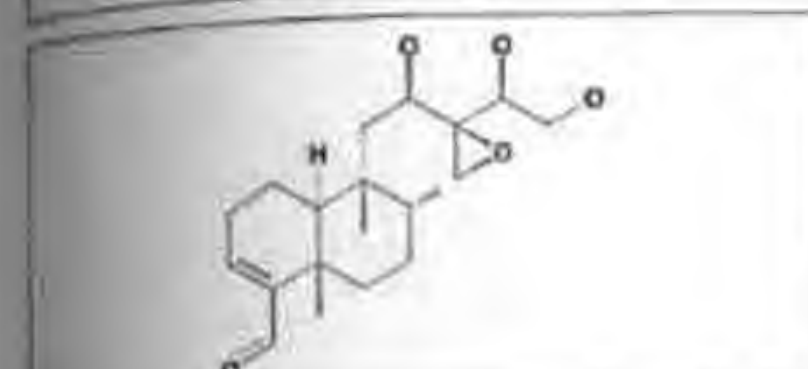
656 Name **No name** 413

Monactis macbridei



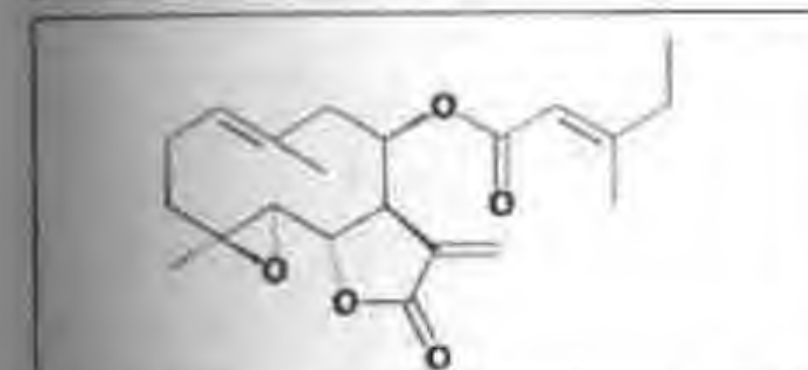
657 Name **No name** 414

Montanoa mollissima



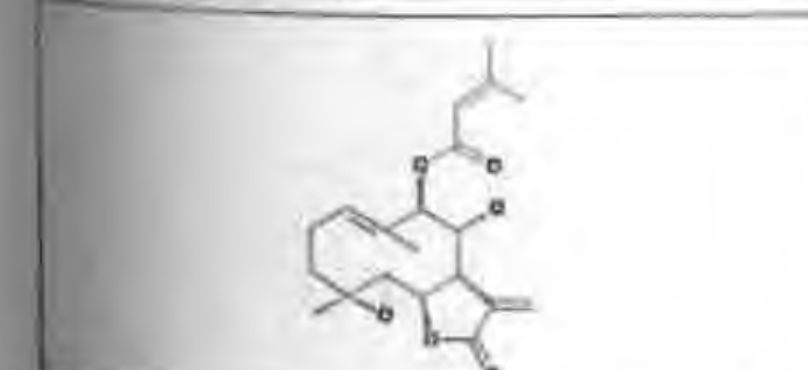
659 Name **PR 1421** 411

Oidiodendron truncatum



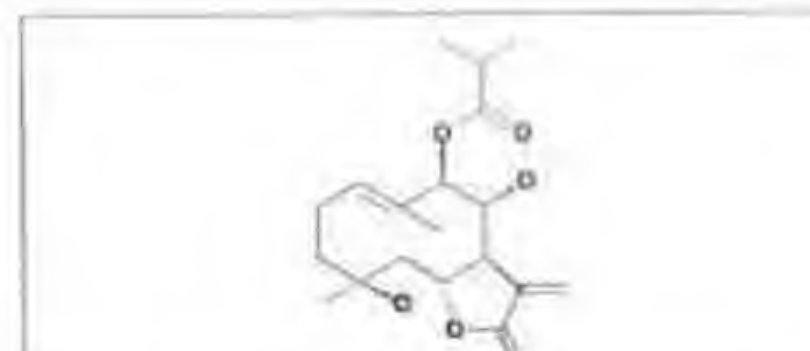
661 Name **No name** 414

Eupatorium serotinum



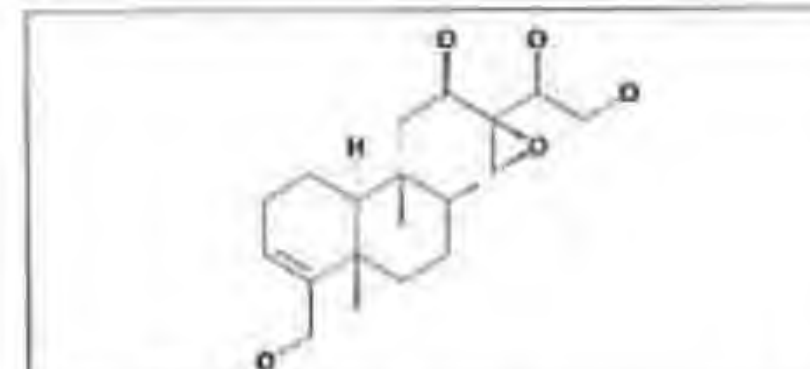
663 Name **No name** 414

Montanoa mollissima



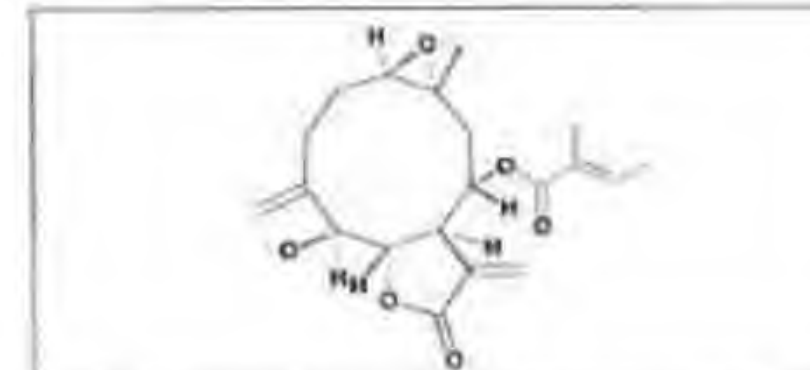
658 Name **No name** 414

Montanoa mollissima



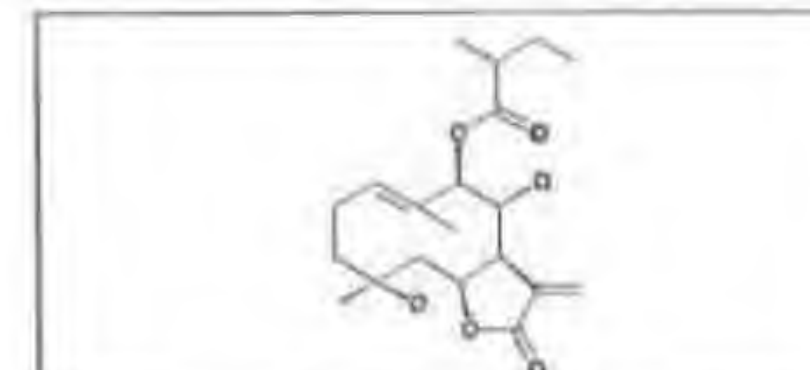
660 Name **PR 1389** 411

Oidiodendron truncatum



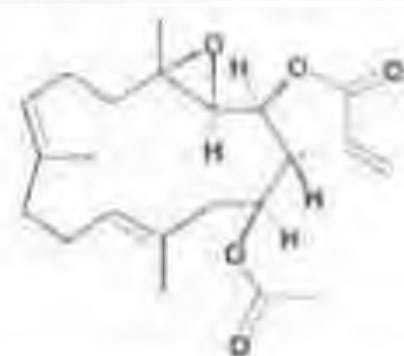
662 Name **Cordifolia-54** 415

Erlangea cordifolia



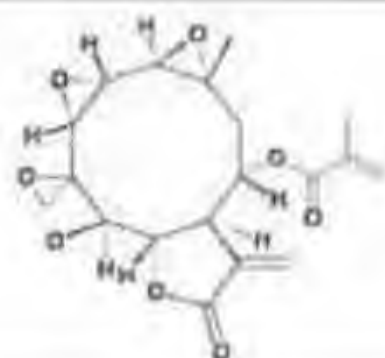
664 Name **No name** 414

Montanoa mollissima



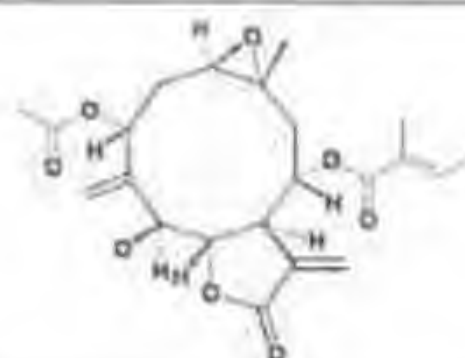
665 No name 412

Lobophytum cristigalli



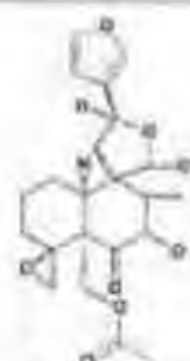
667 Cordifolia-31 415

Erlangea cordifolia



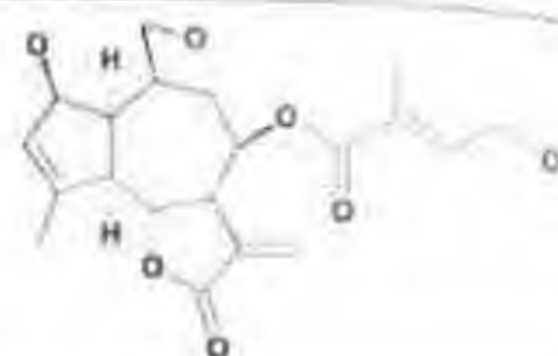
669 Cordifolia-55 415

Erlangea cordifolia



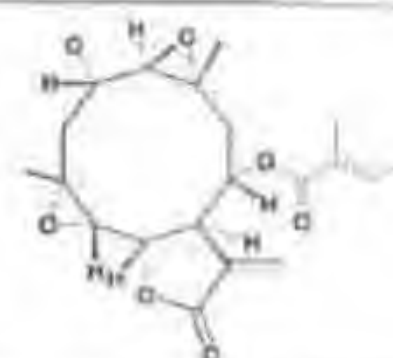
671 20-Acetylerincephalin 418

Teucrium lanigerum



666 No name 416

Elephantopus carolinianus



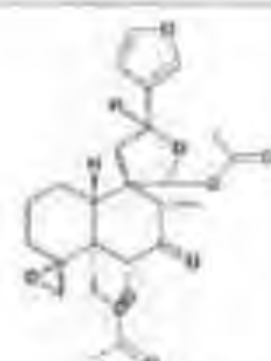
668 Cordifolia-P2 415

Erlangea cordifolia



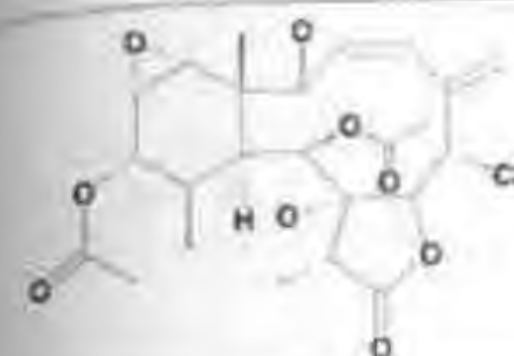
670 No name 417

Cnicus harleyi



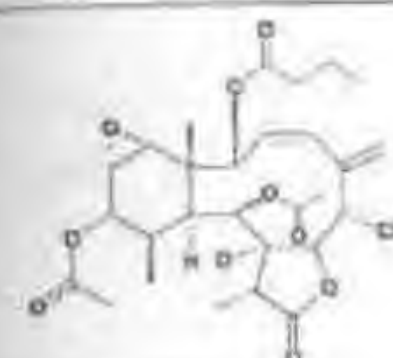
672 Istericephalin 419

Teucrium lanigerum



673 Brianthein X 420

Briareum asbestinum



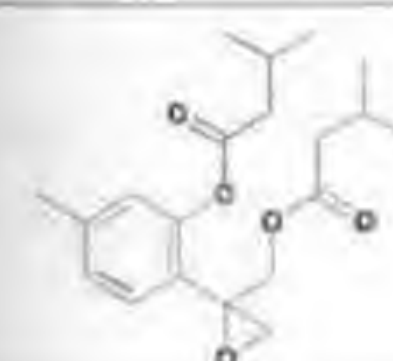
675 Brianthein Y 420

Briareum asbestinum



677 Clerocidin (PR 1350) 422

Oridiodendron truncatum



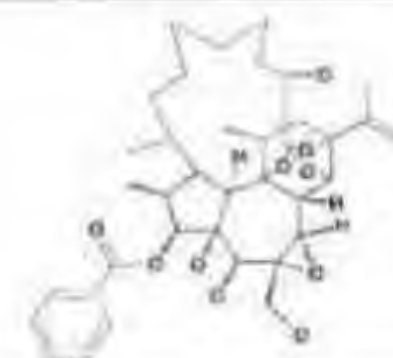
679 No name 424

Inula crithmoides



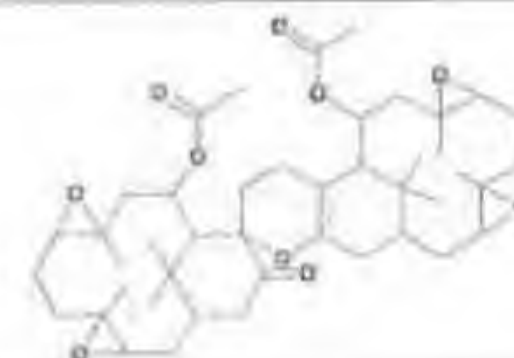
674 Brianthein Z 420

Briareum asbestinum



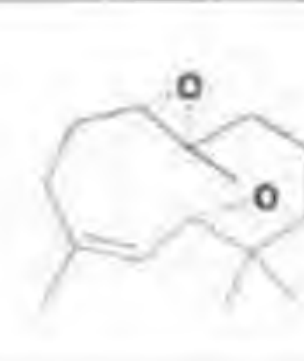
676 Kraussianin 421

Gnidia kraussiana



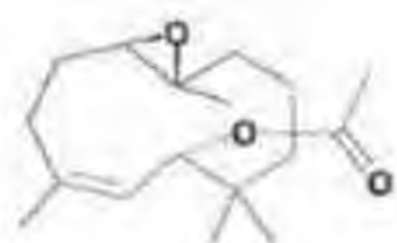
678 Dihypoestoxide 423

Hypoestes rosea



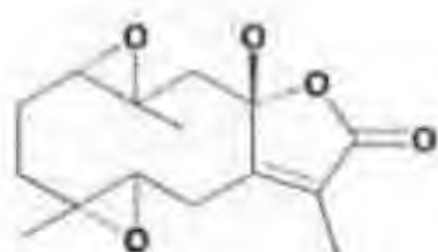
680 No name 425

Torilis scabra



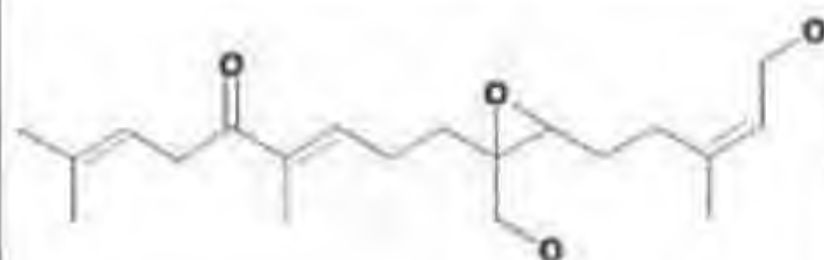
681 No name 425

Torilis scabra



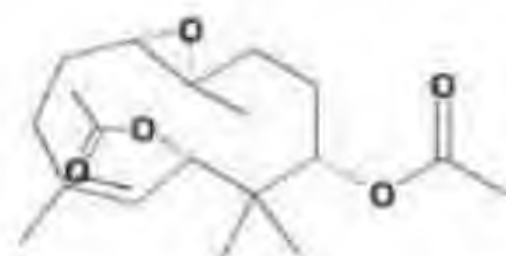
683 No name 425

Smyrniurn cordifolium



685 No name 427

Smallanthus glabratus



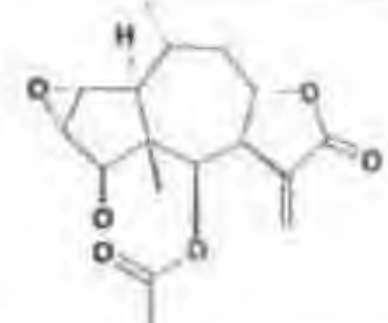
687 Cancalol diacetate 425

Torilis scabra



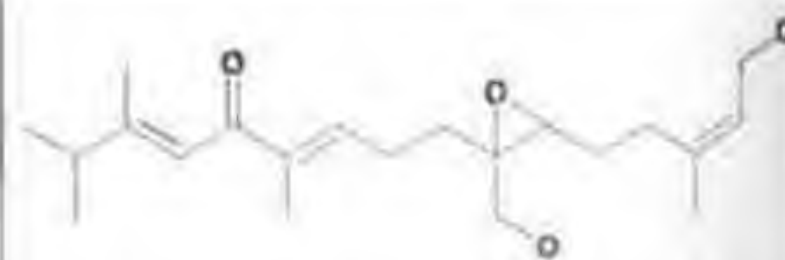
682 No name 425

Torilis scabra



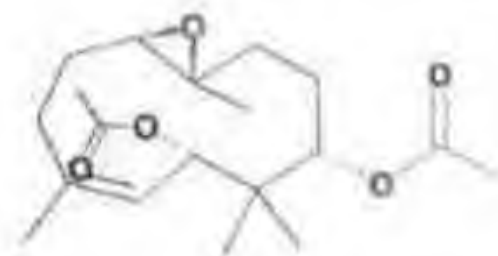
684 6beta-Acetoxyamarilin 428

Halenium amarum



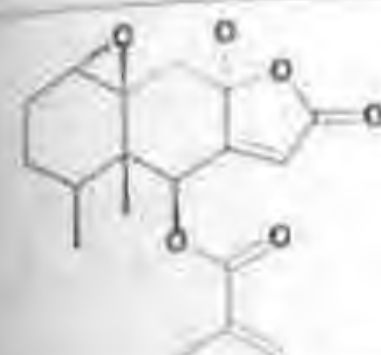
686 No name 427

Smallanthus glabratus



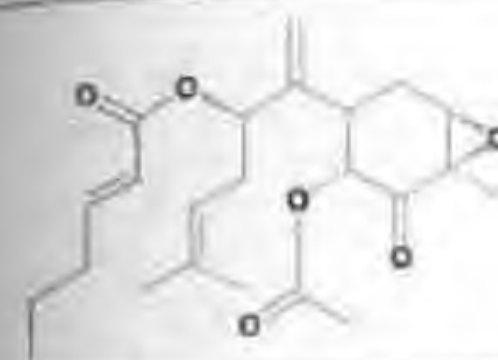
688 Neocancalol diacetate 425

Torilis scabra



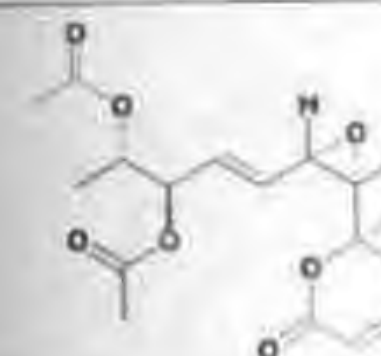
689 No name 428

Senecio species



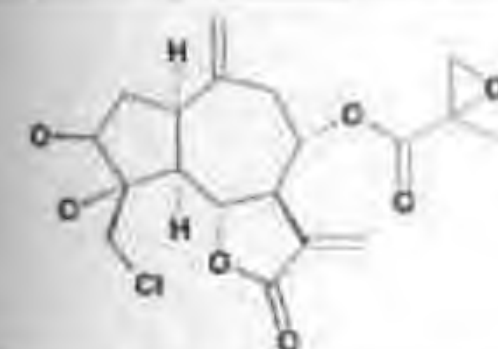
691 No name 427

Senecio species



692 No name 430

Hyptis oblongifolia



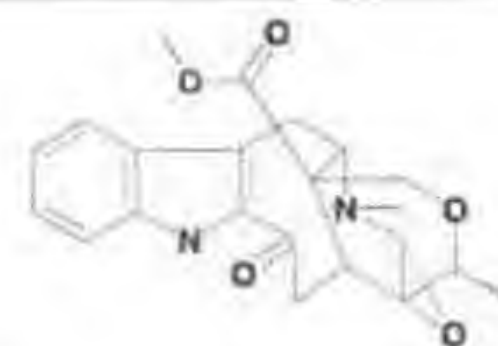
695 No name 432

Centaurea aegyptica



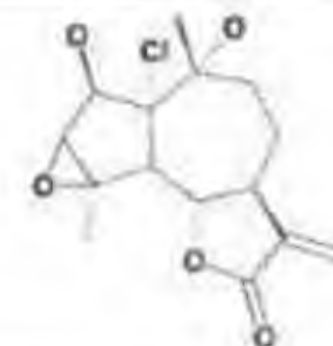
690 No name 427

Smallanthus glabratus



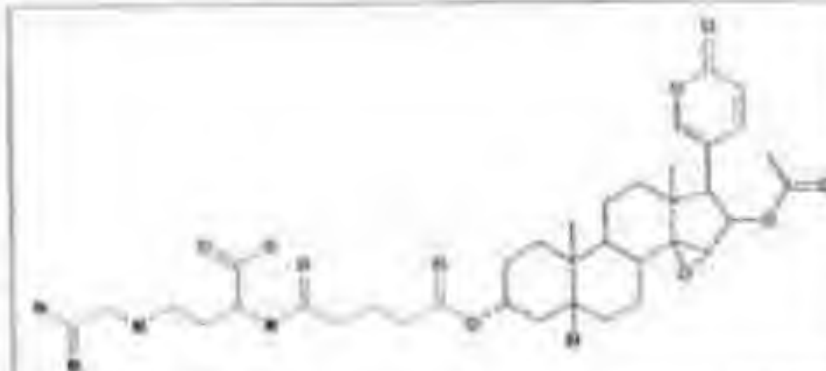
692 Diforlemenine 429

Vinca difformis



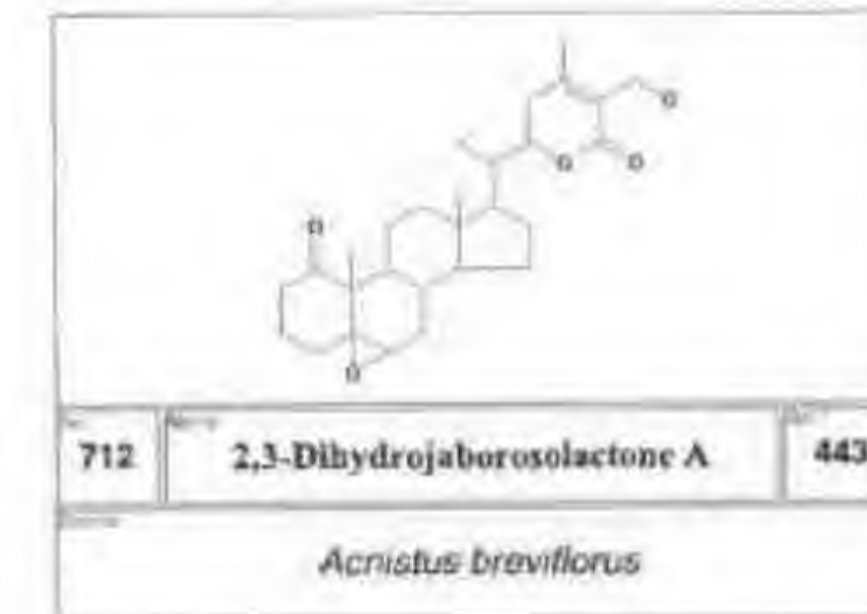
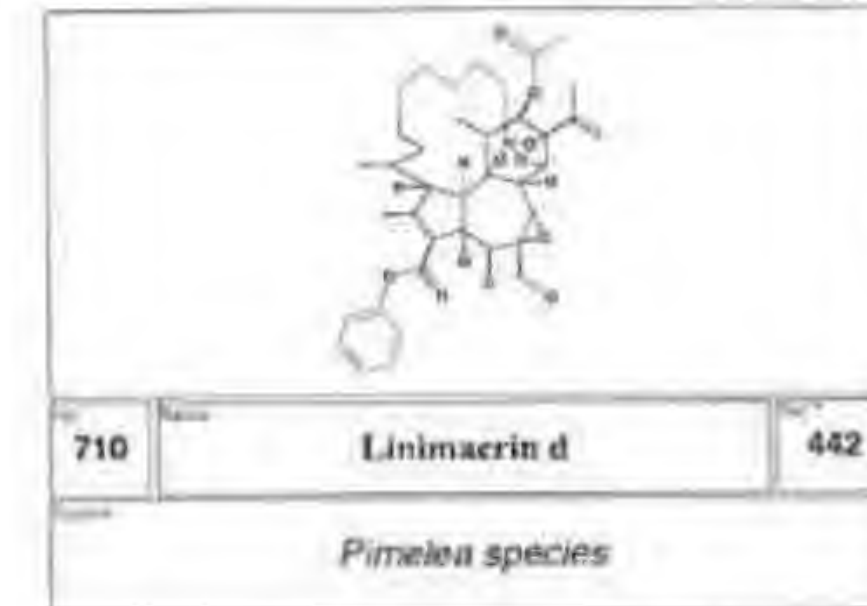
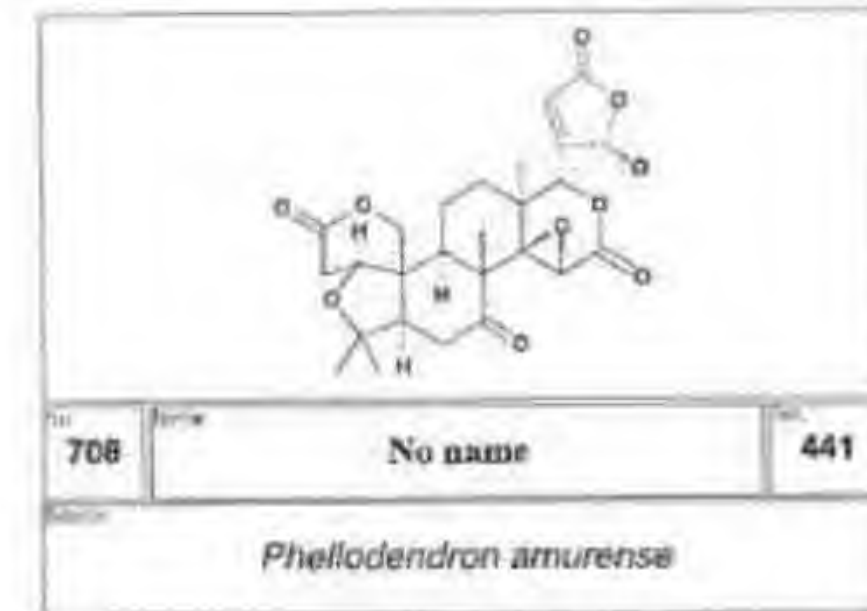
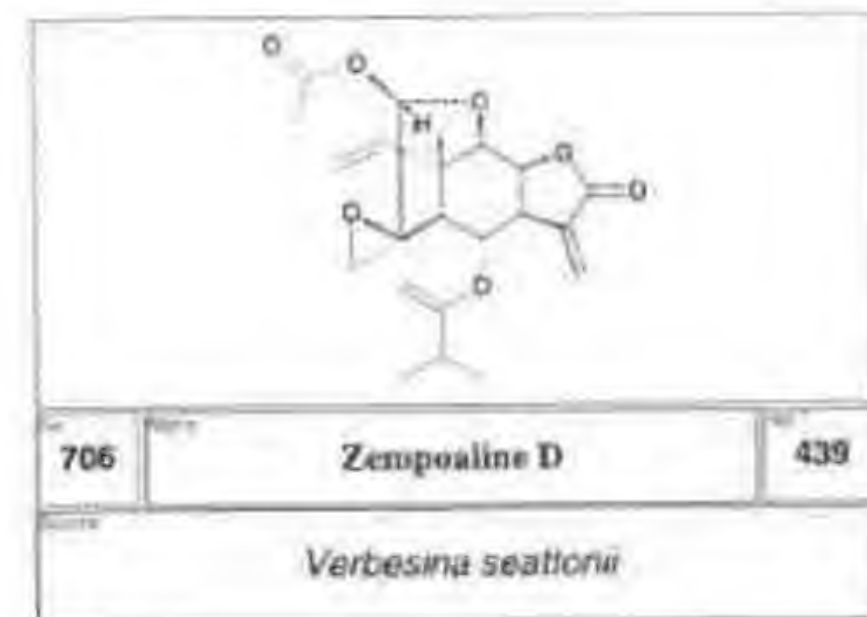
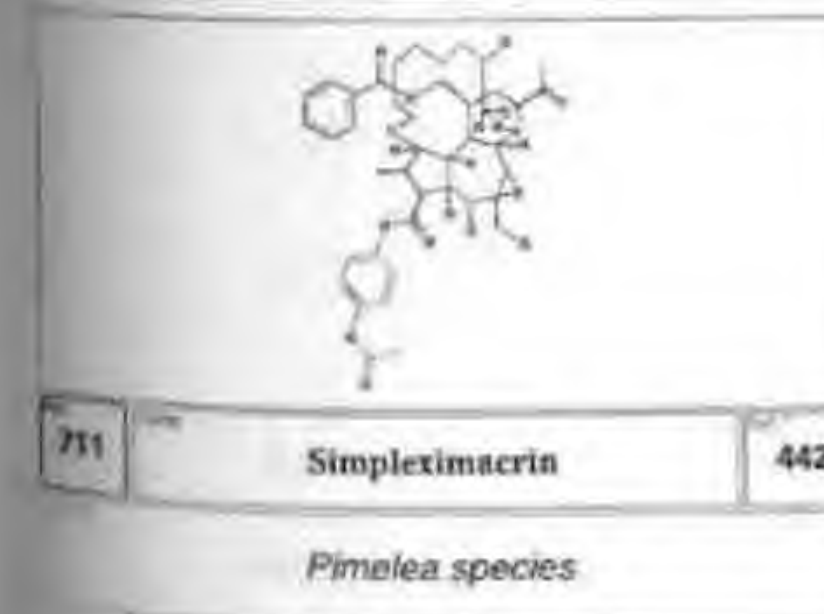
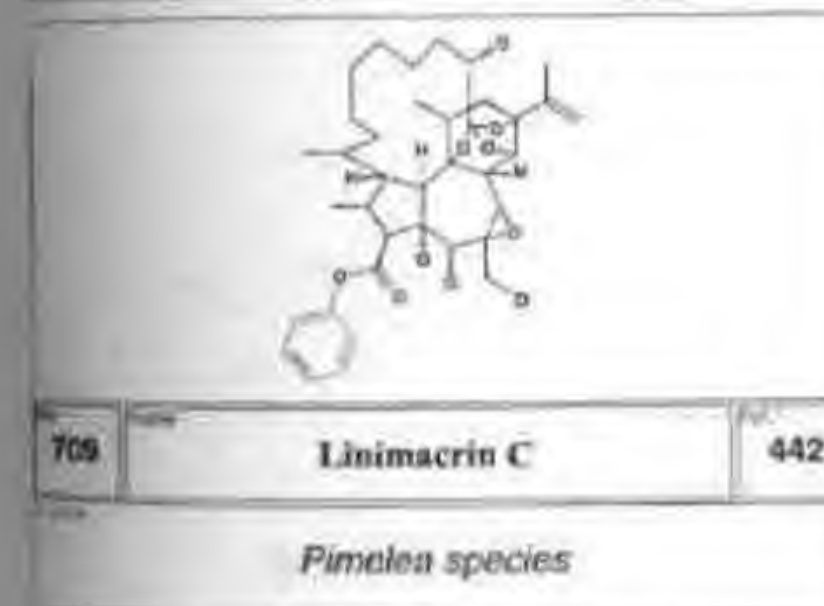
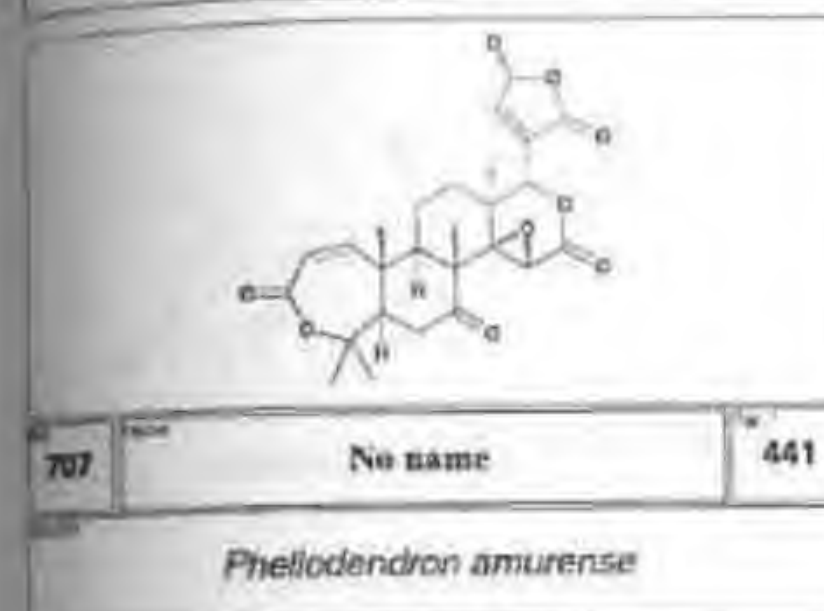
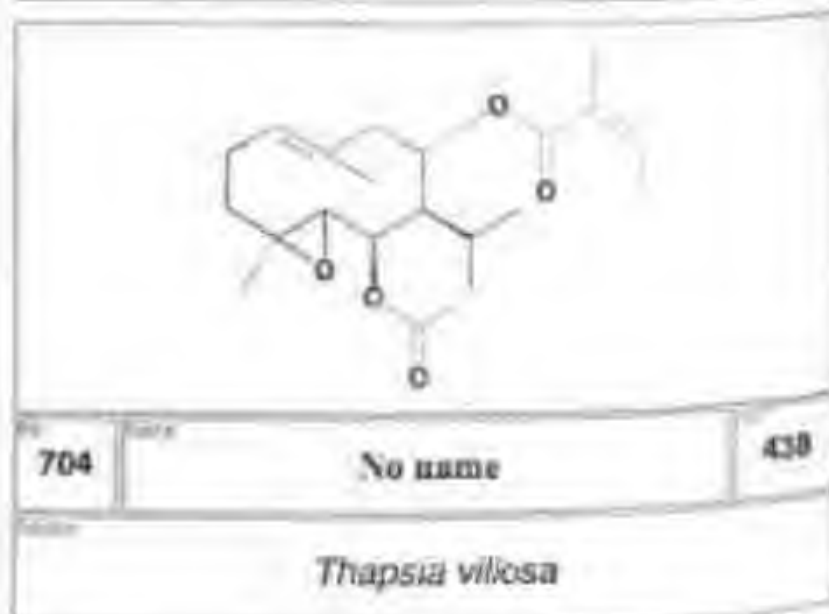
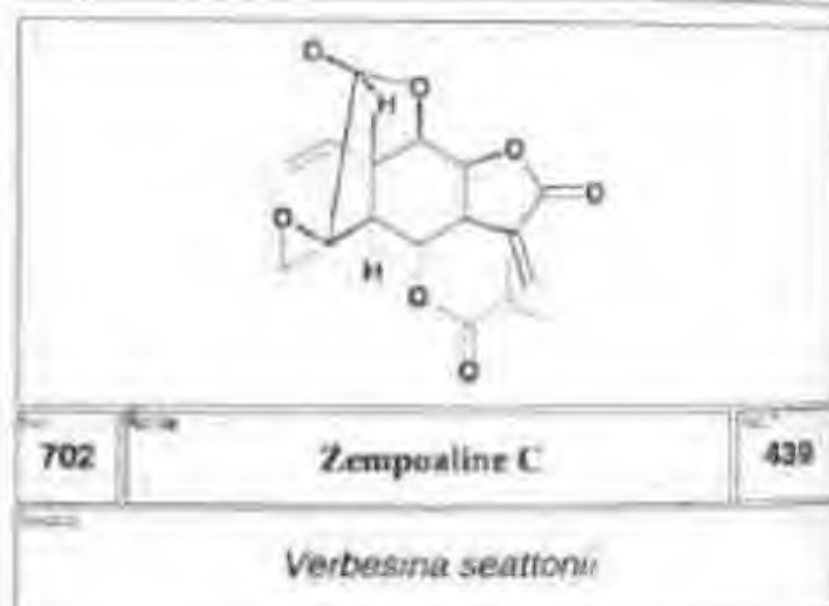
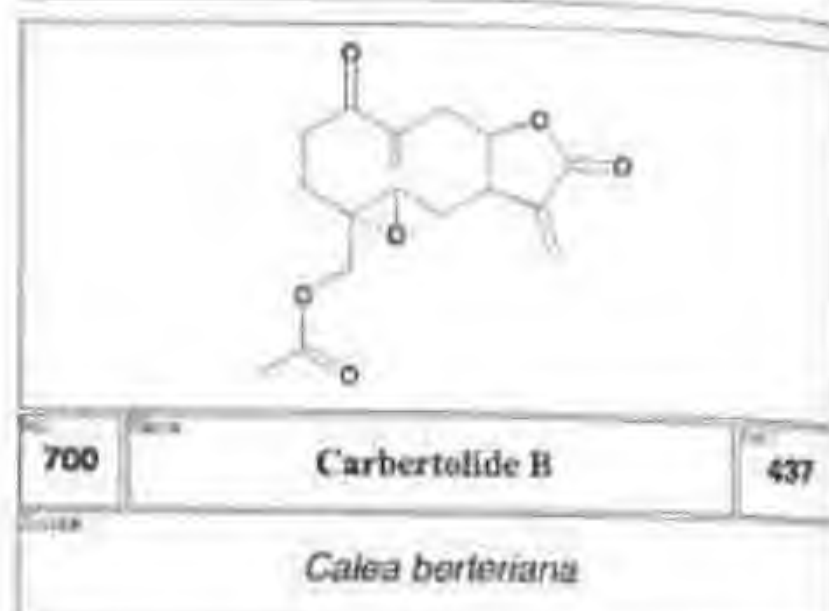
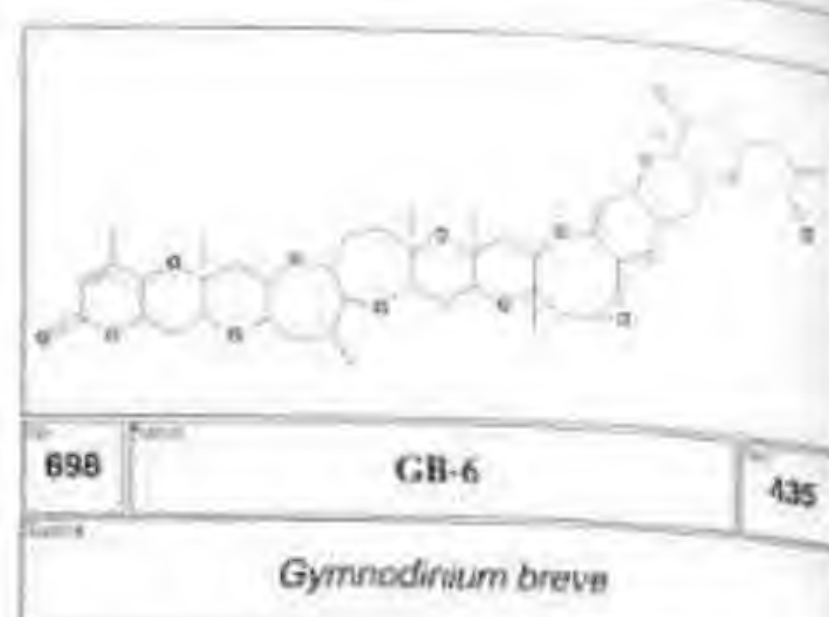
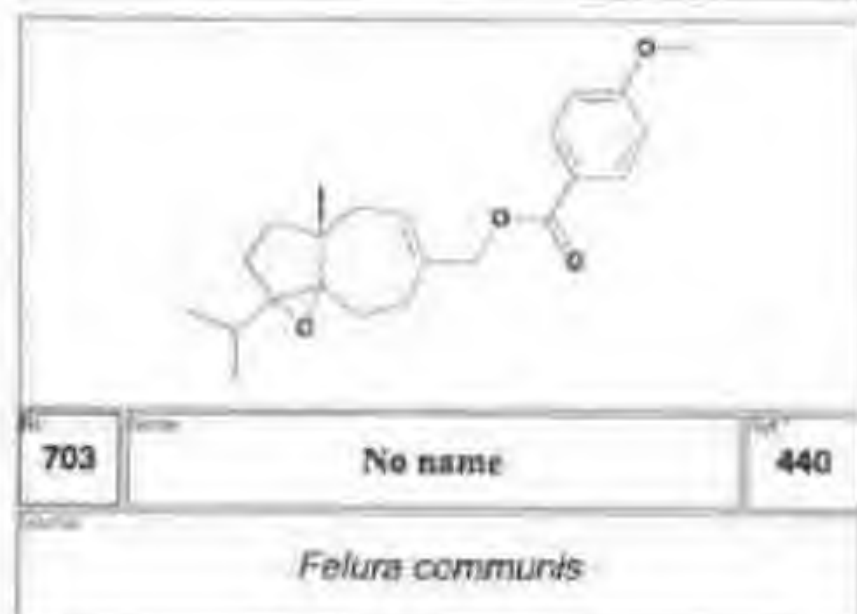
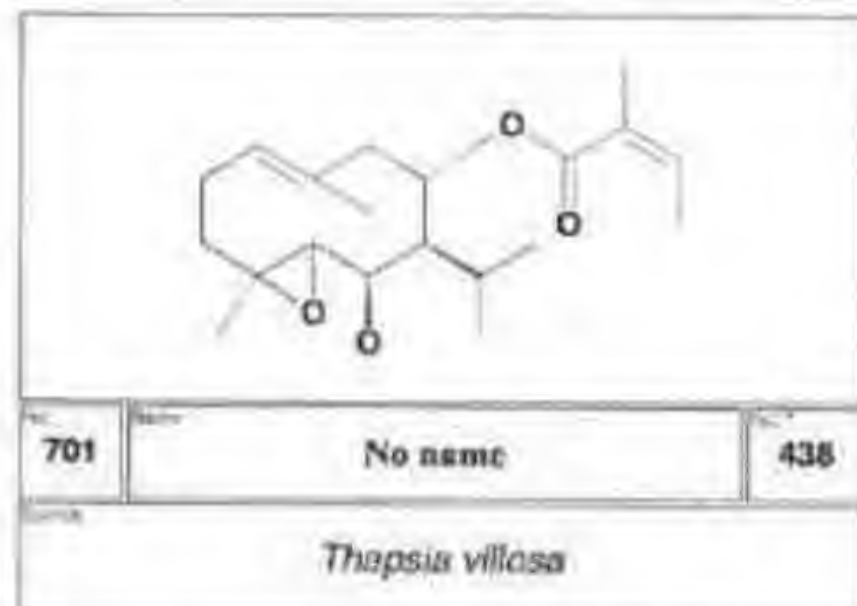
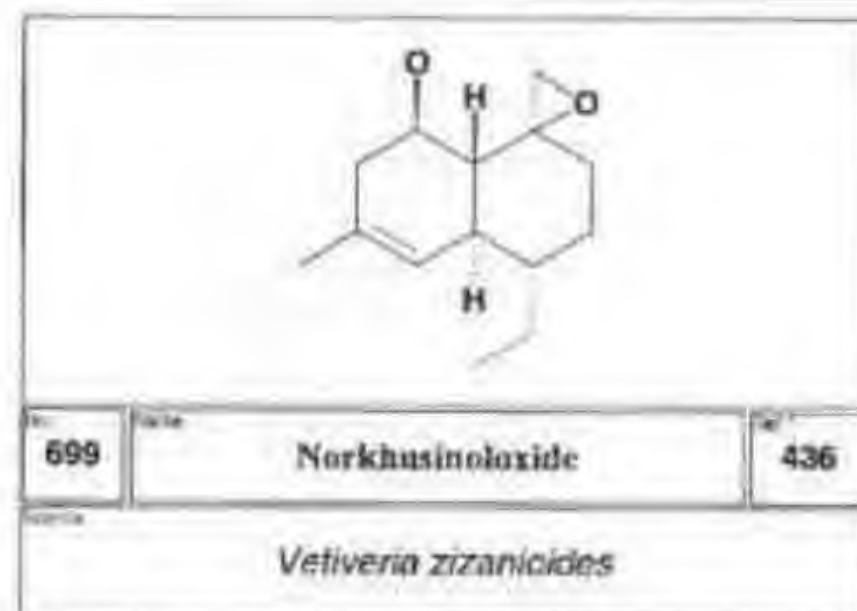
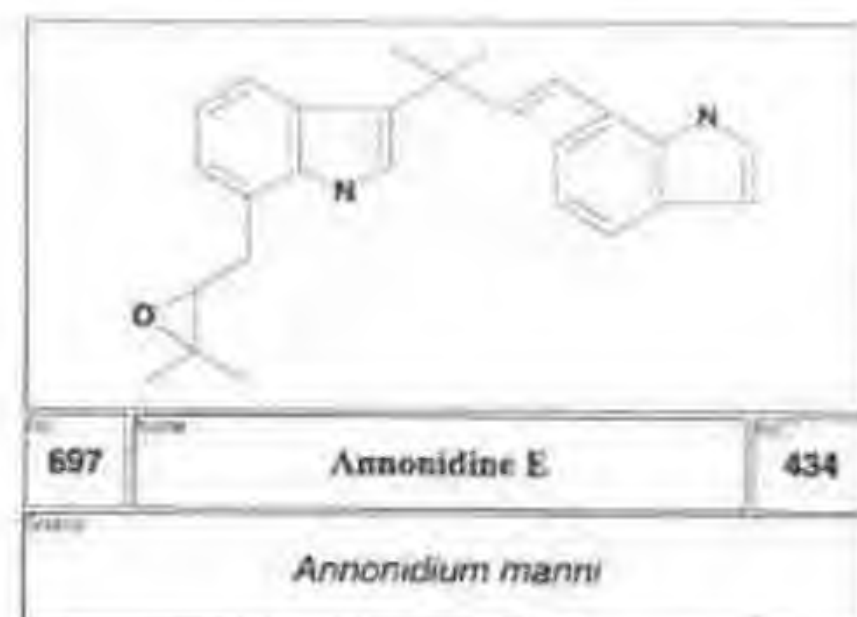
694 Chloroklotzchin 431

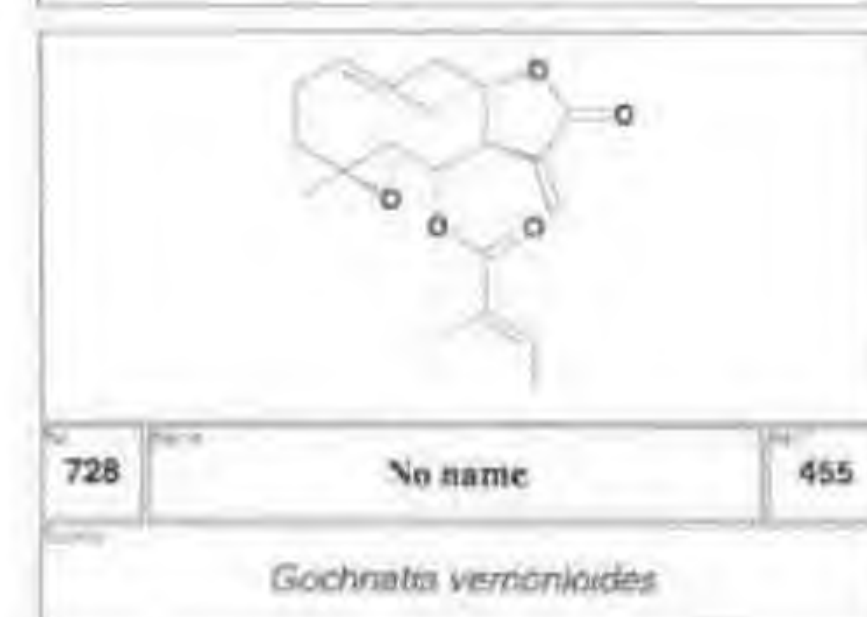
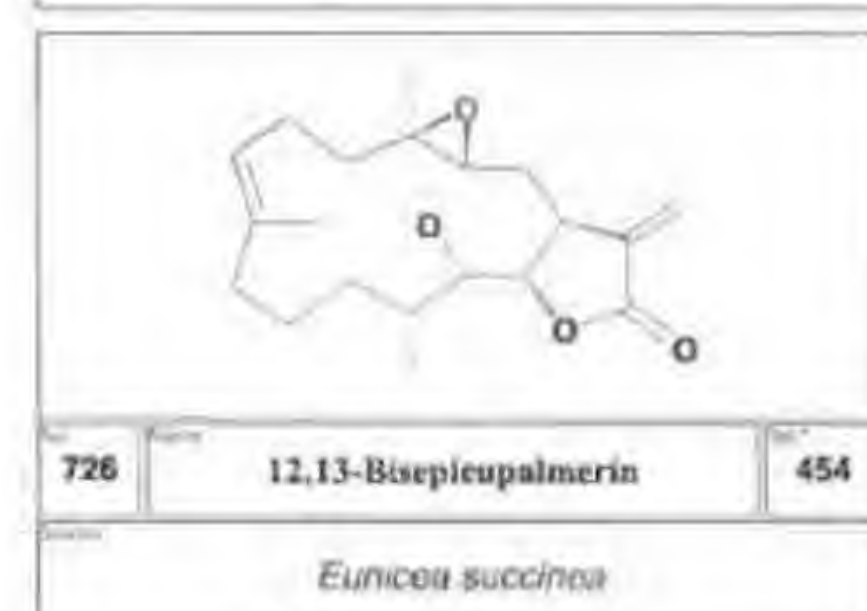
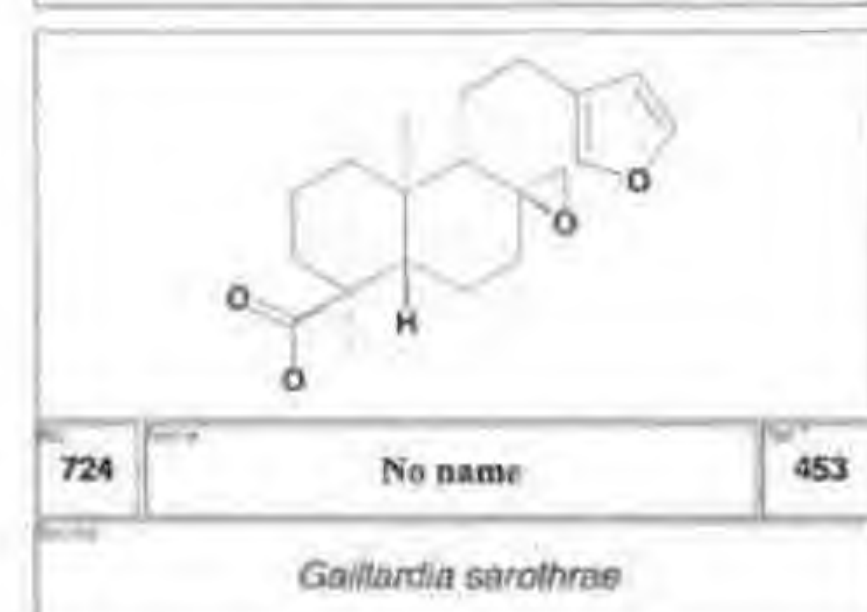
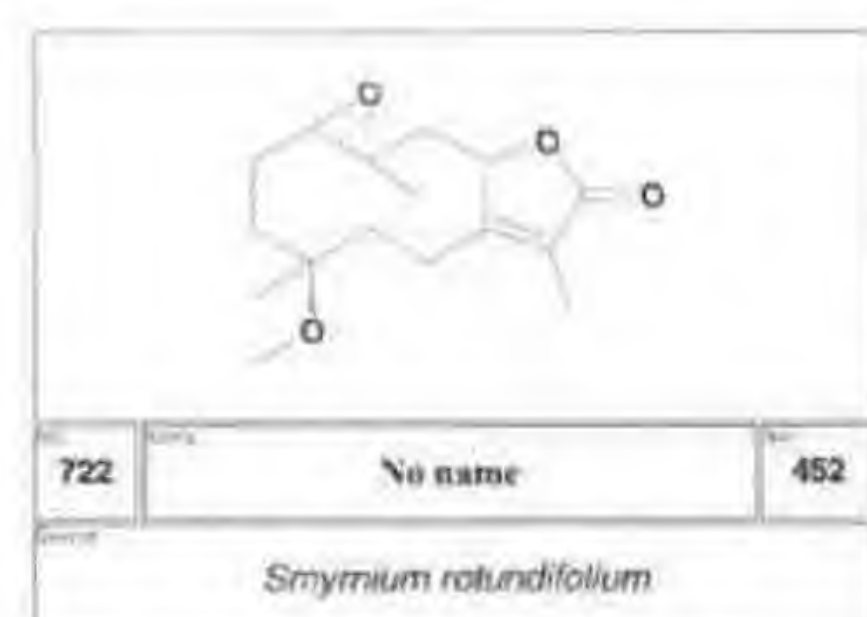
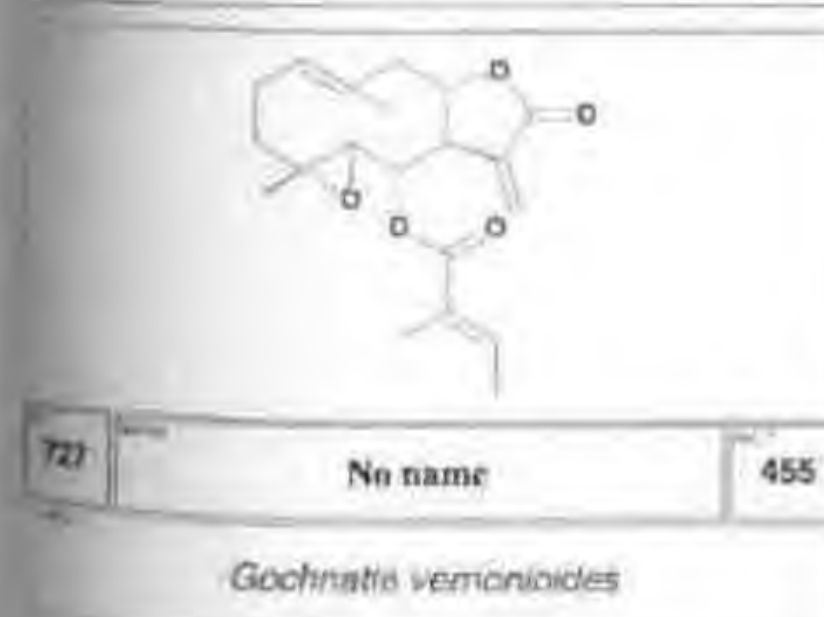
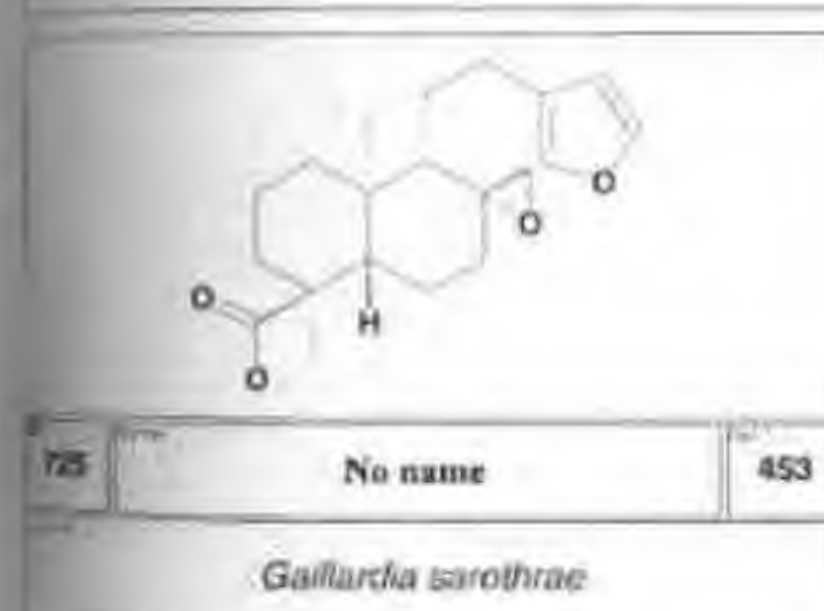
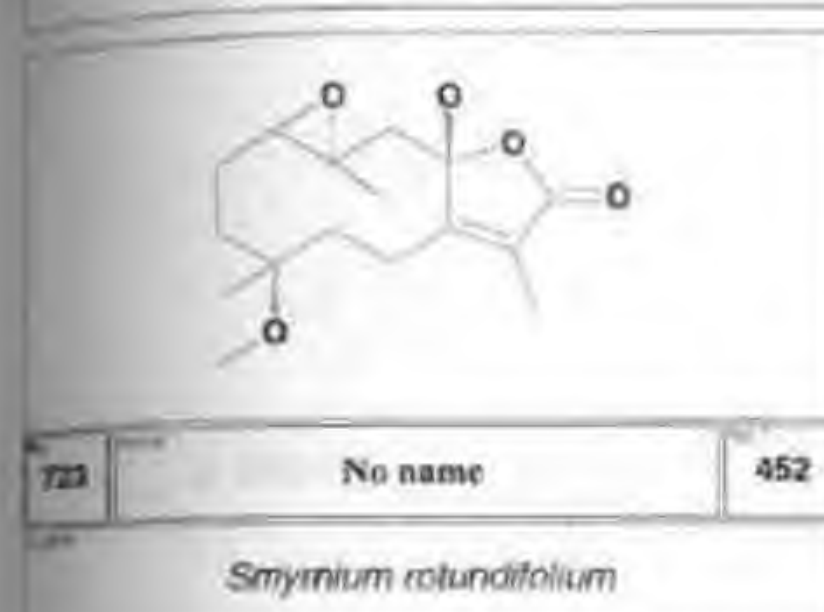
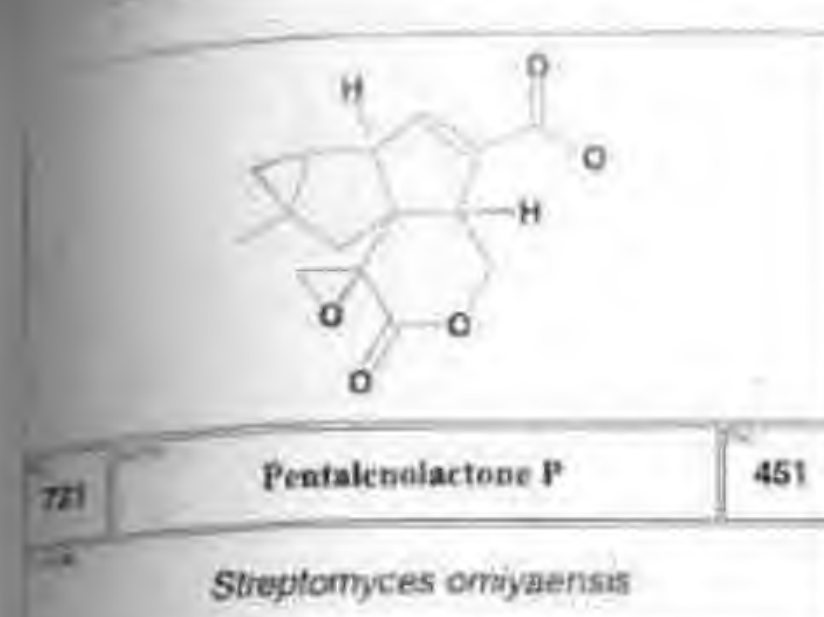
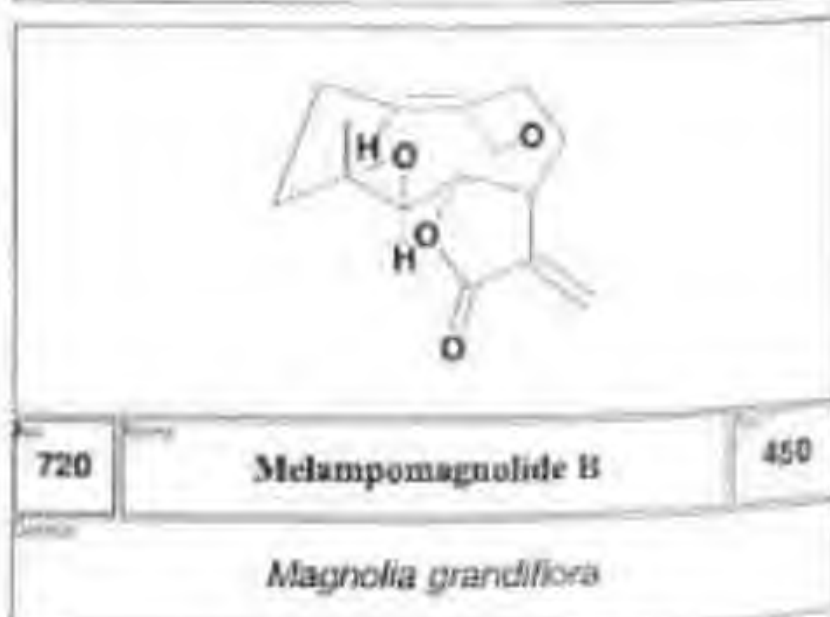
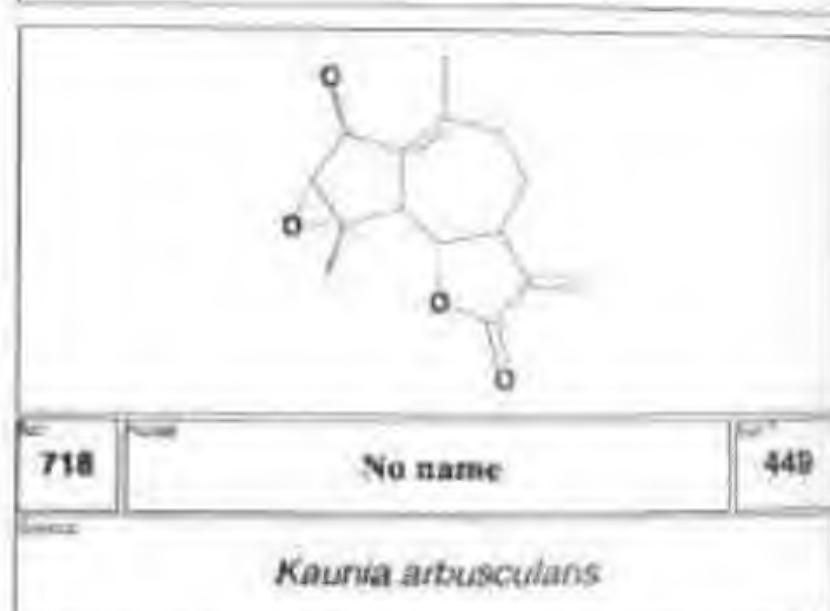
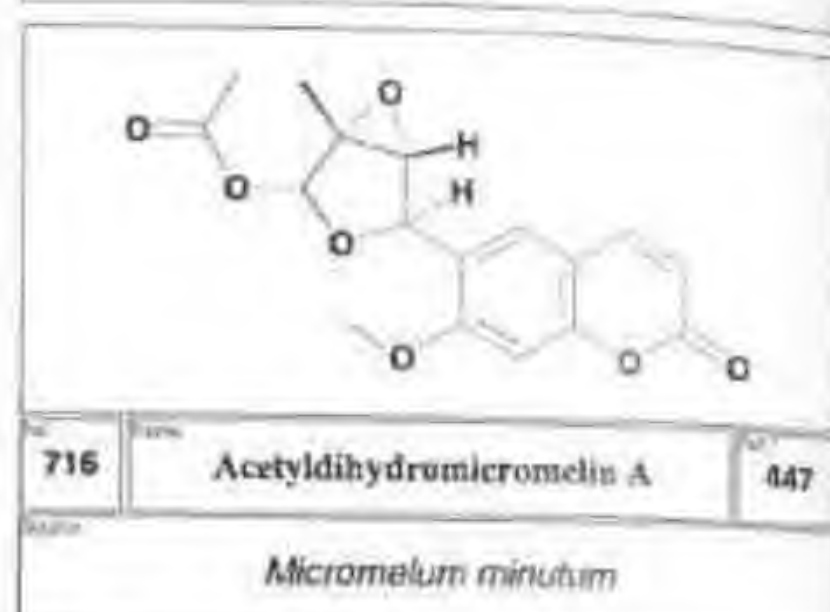
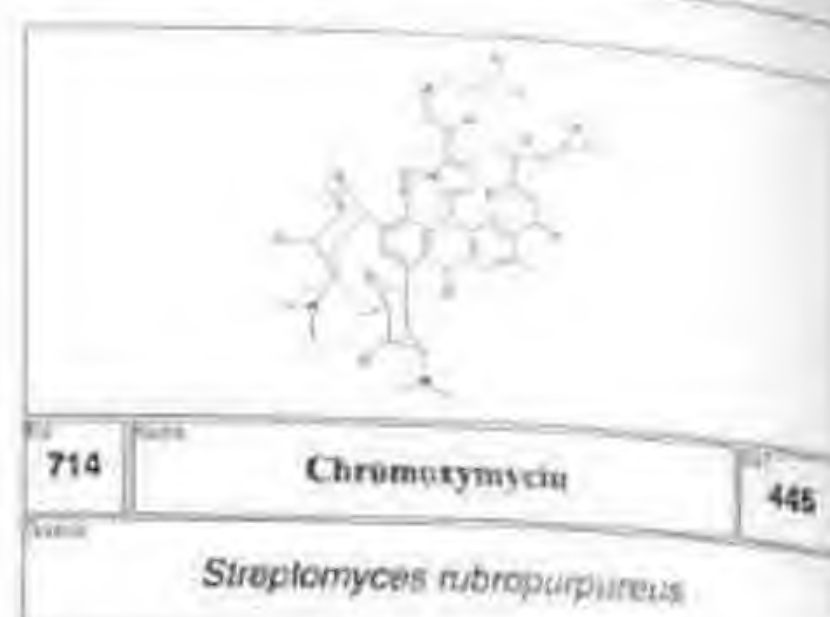
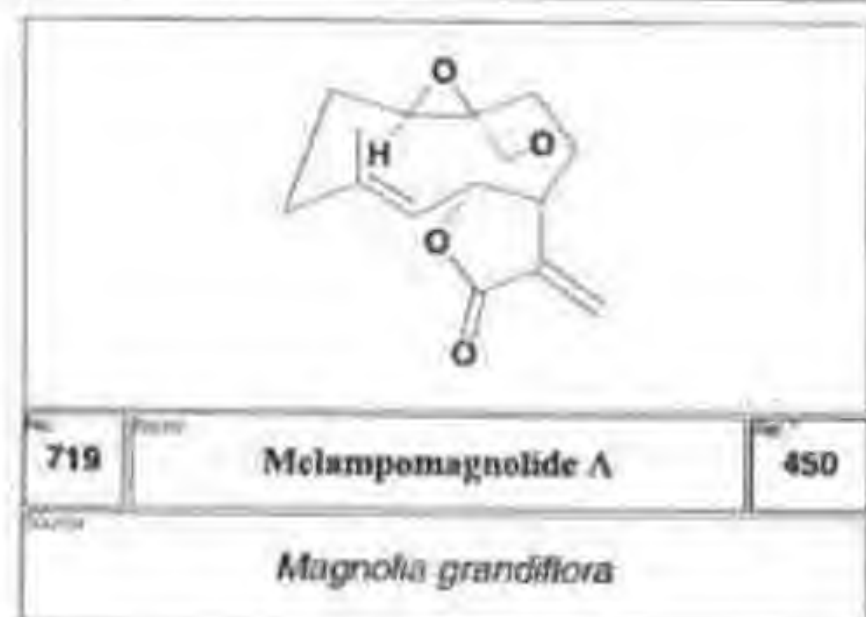
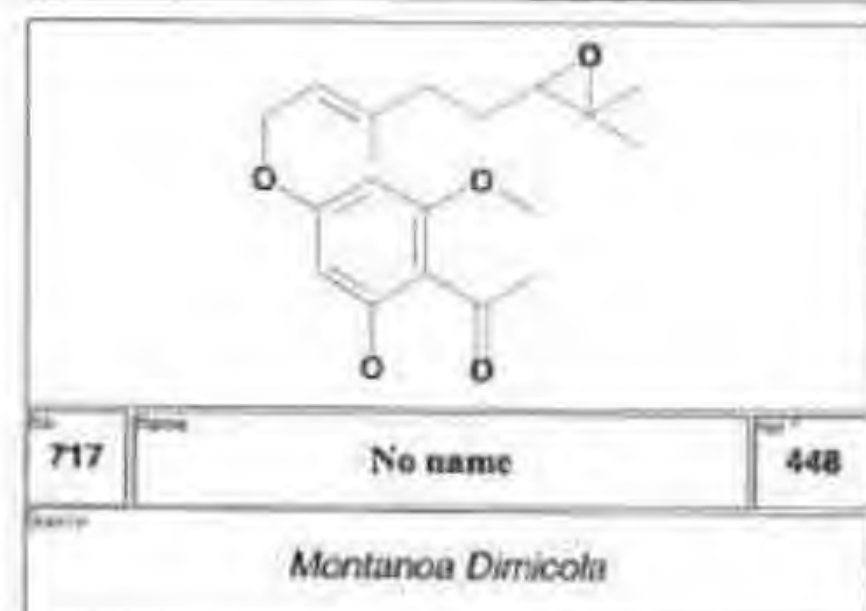
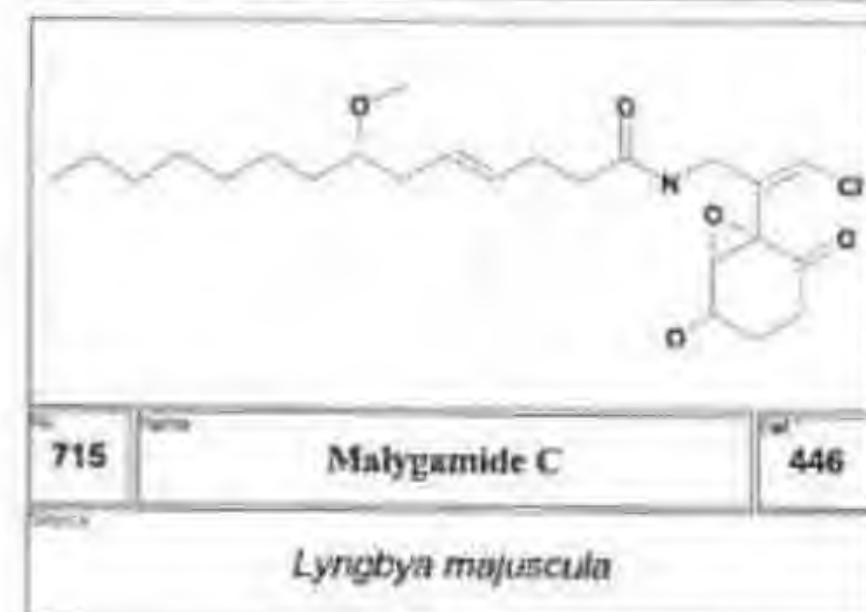
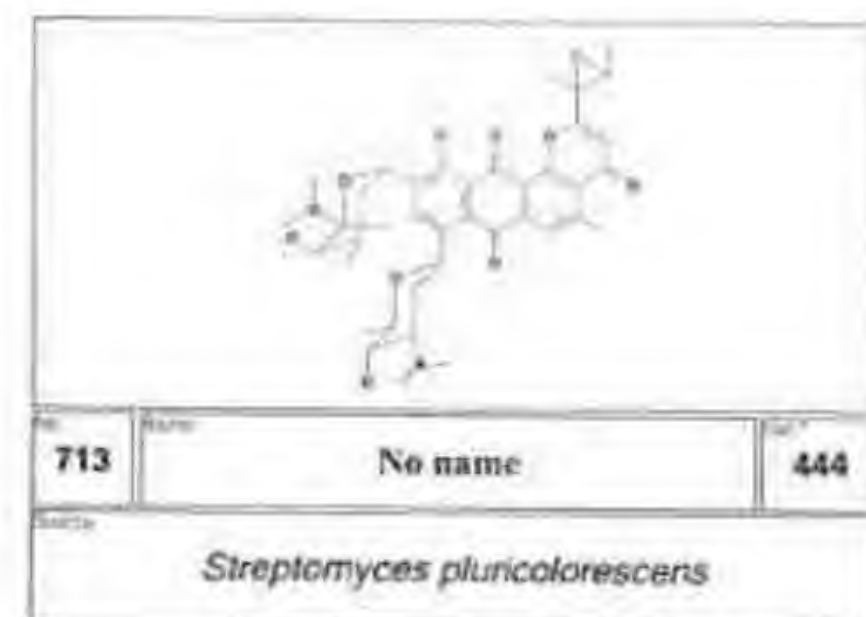
Artemisia klotzchiana

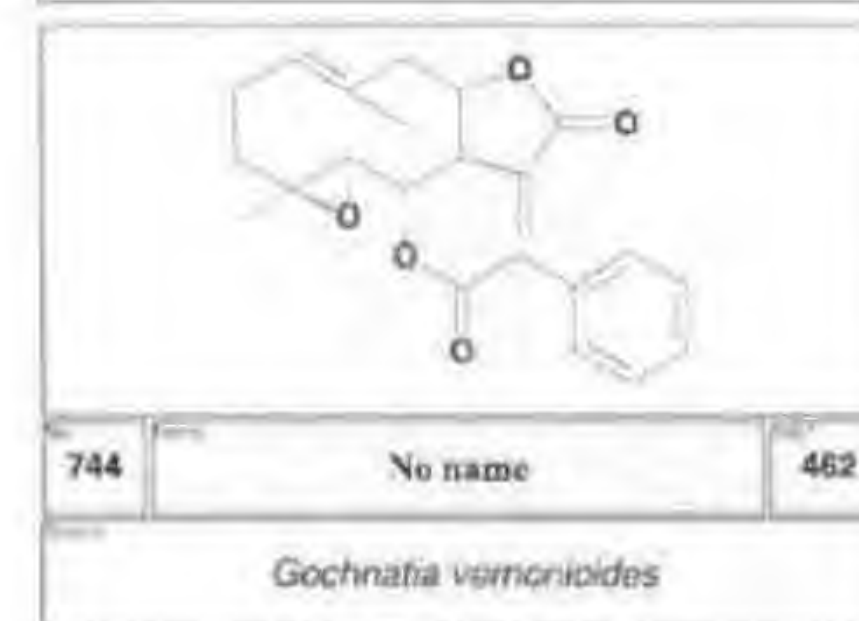
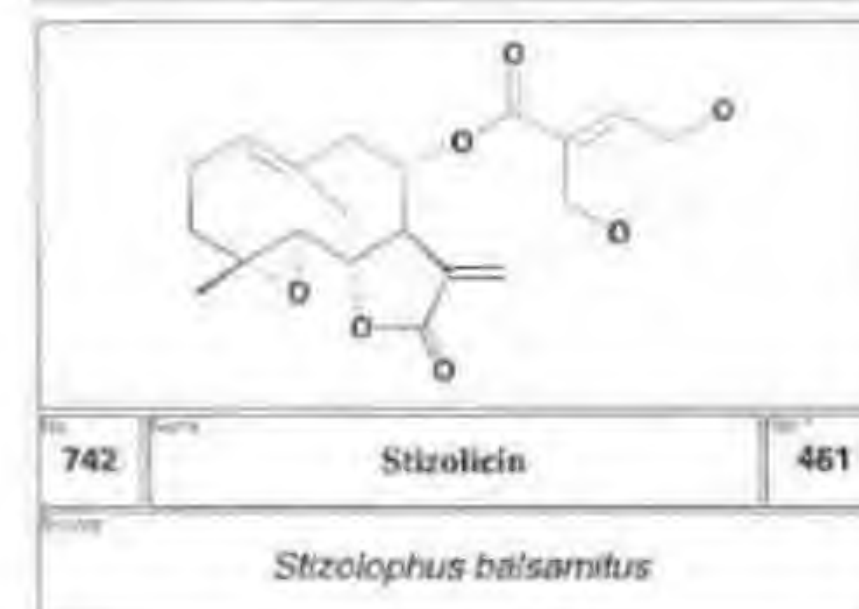
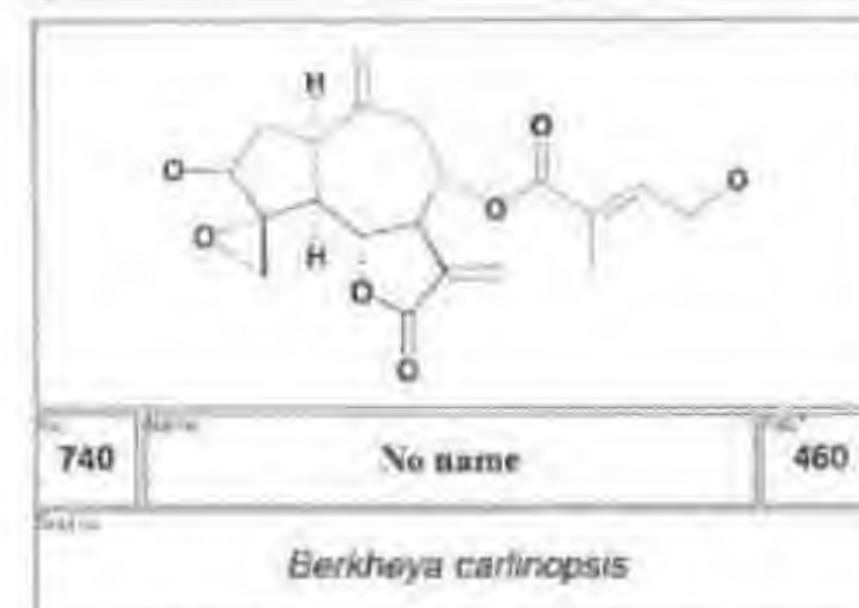
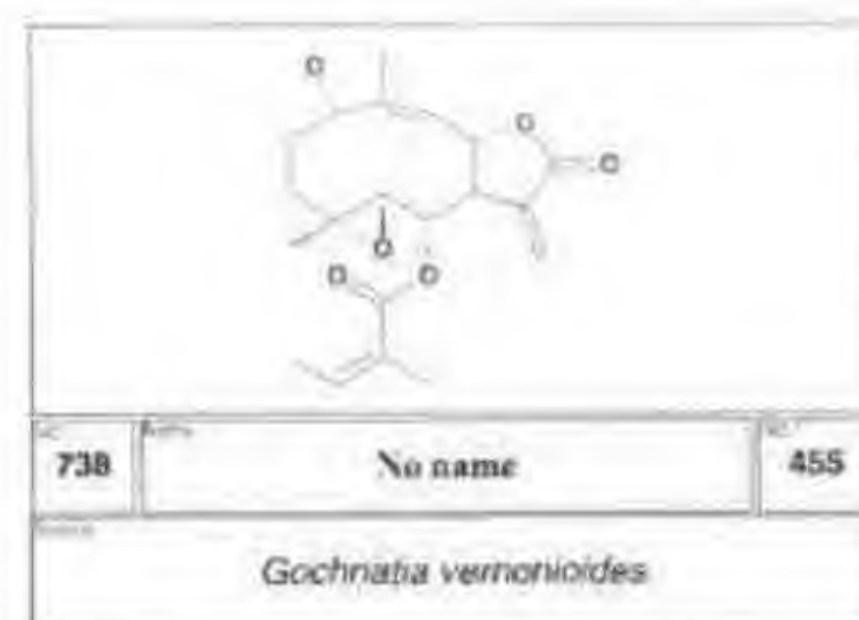
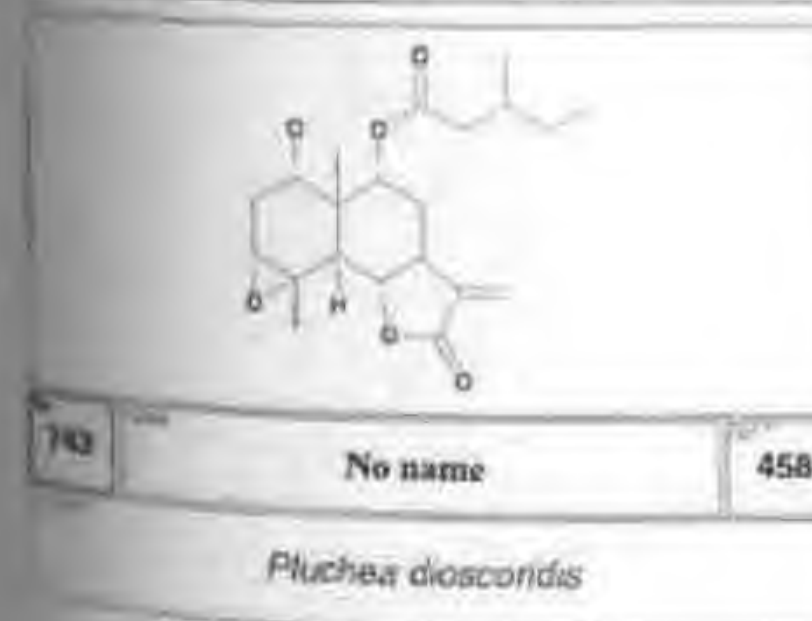
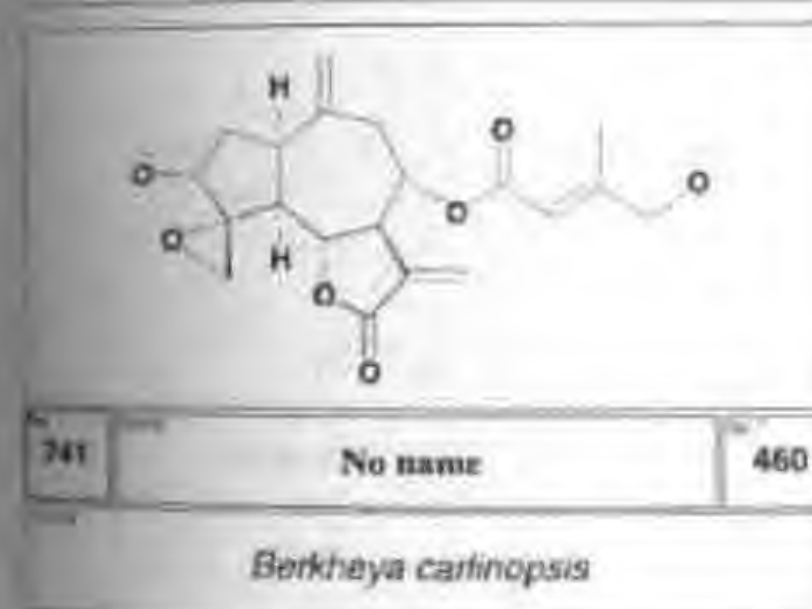
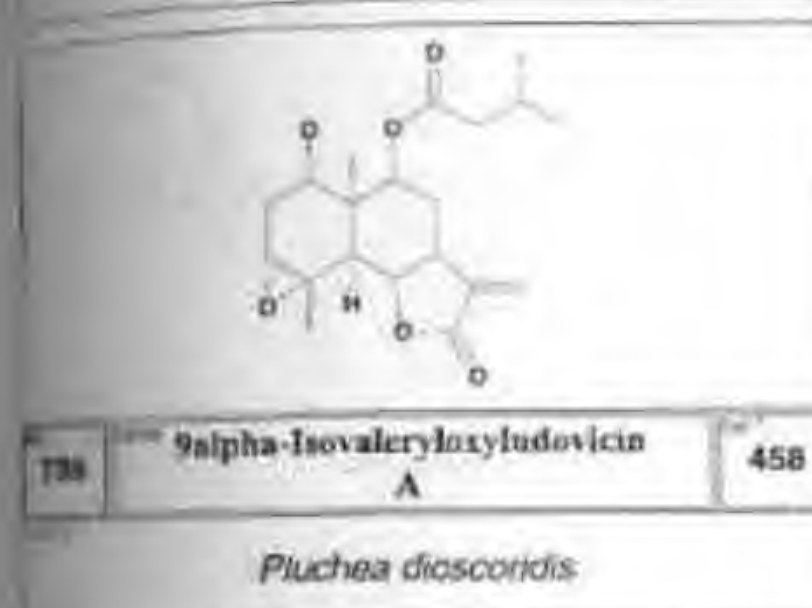
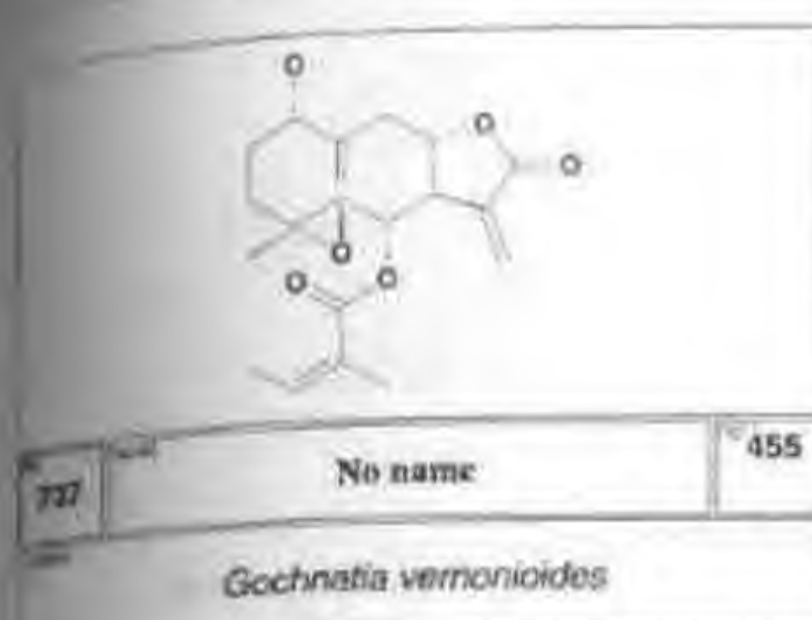
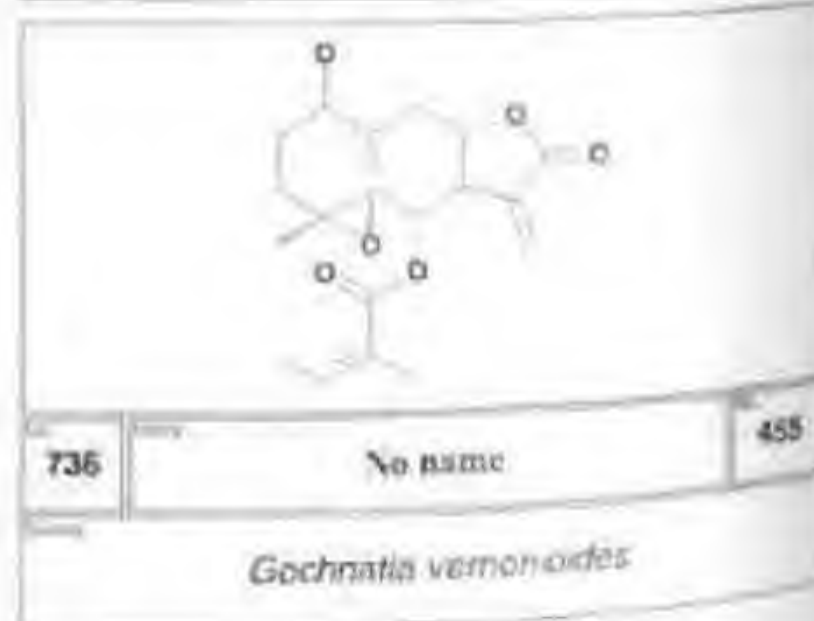
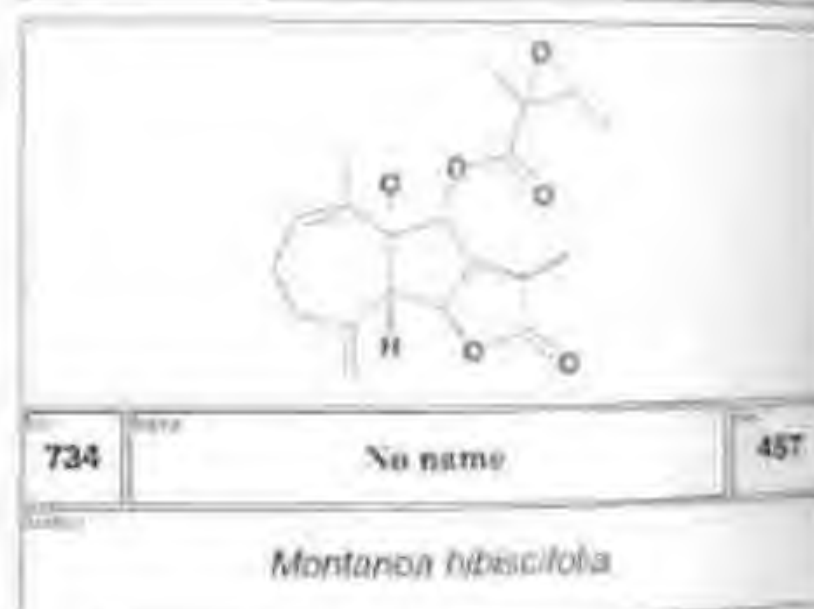
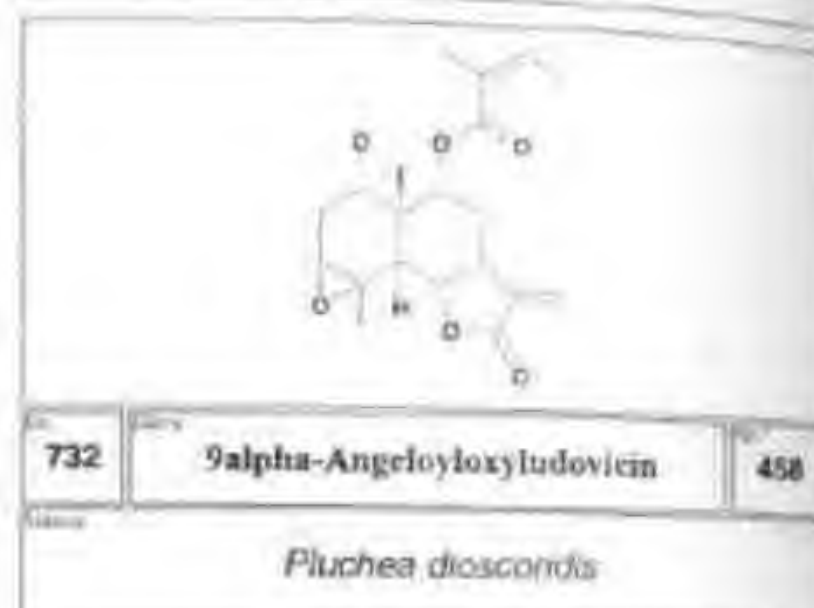
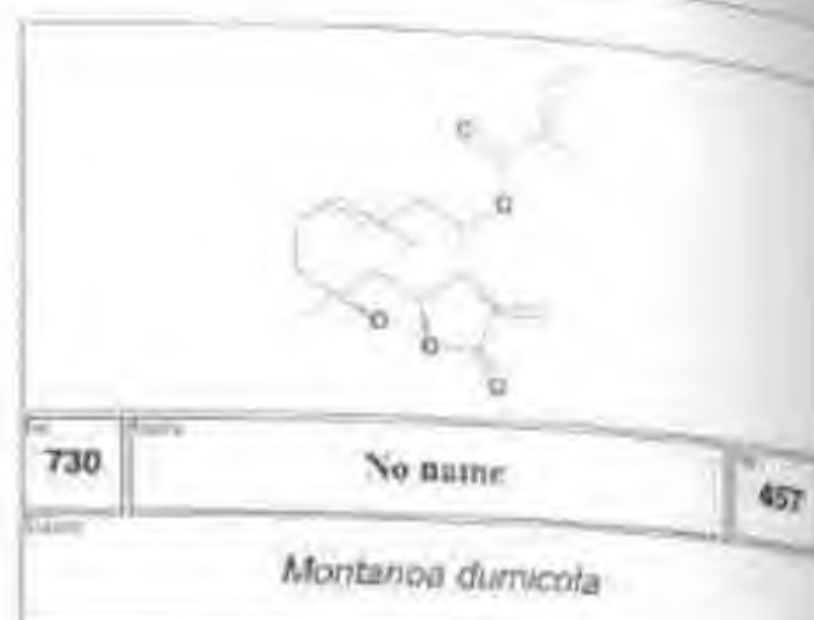
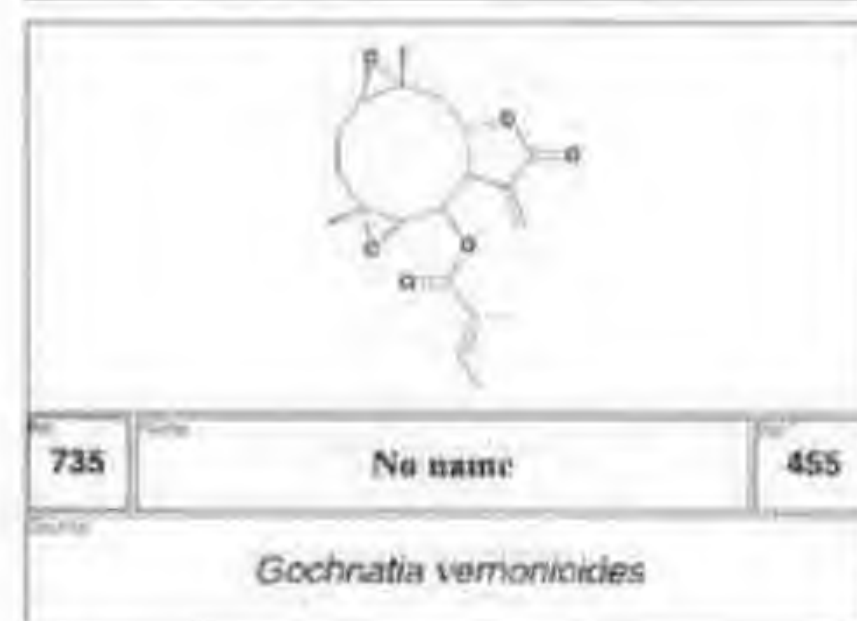
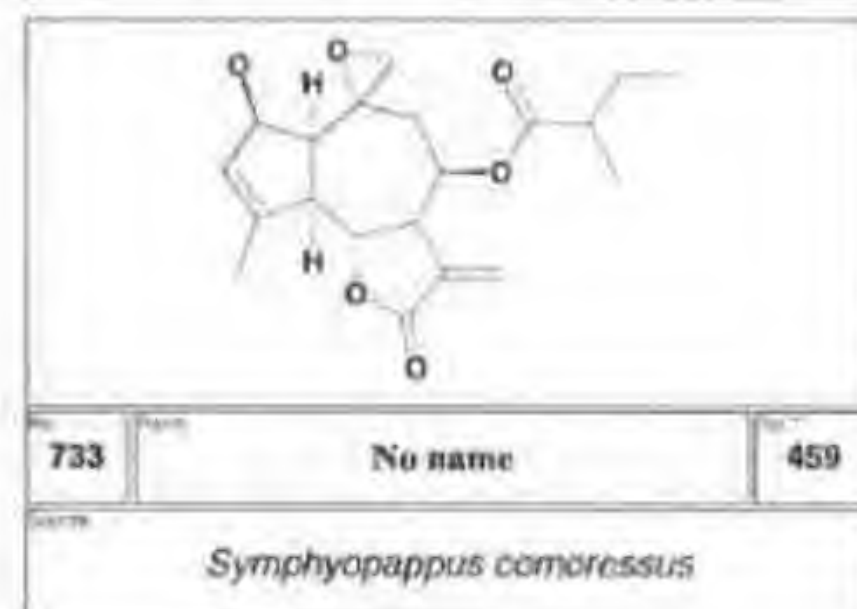
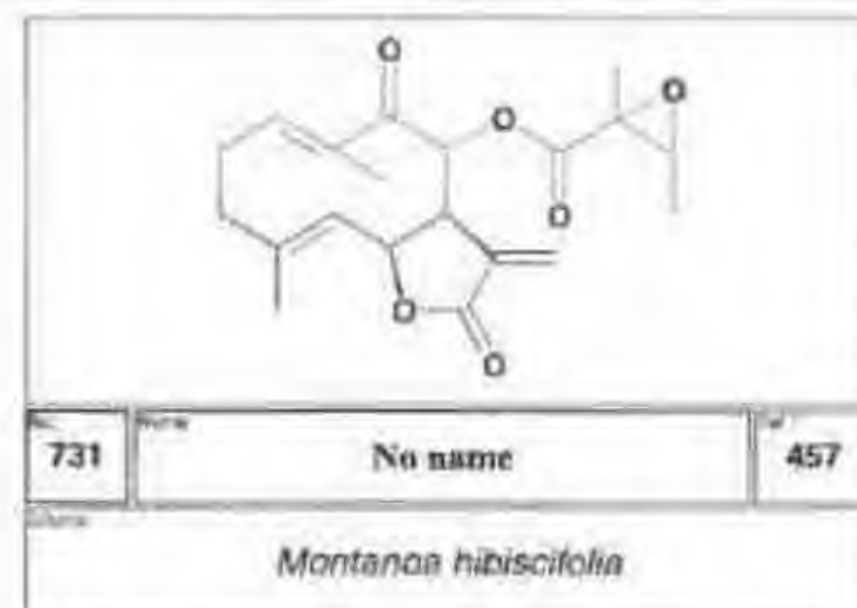
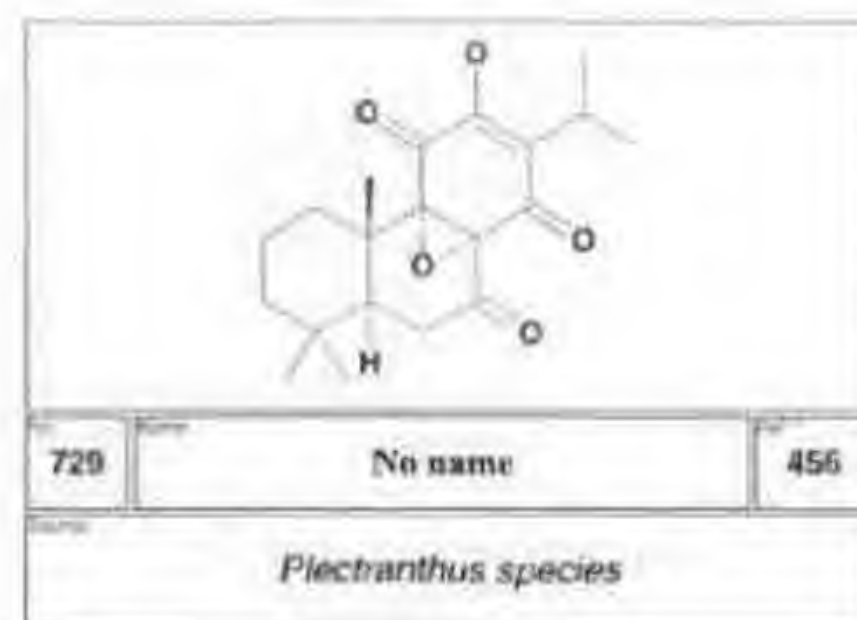


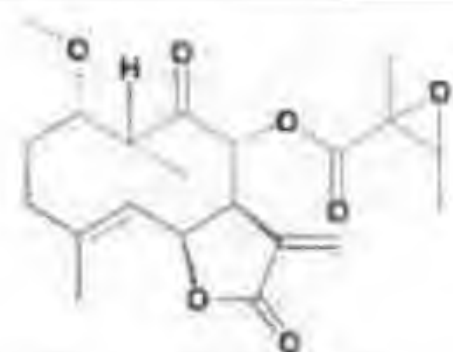
696 No name 433

Bufo bufo gargarizans



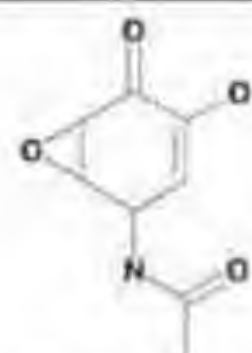






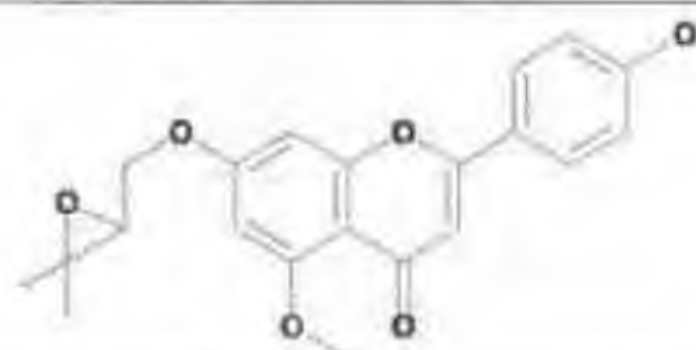
745 No name 462

Montanoa hibiscifolia



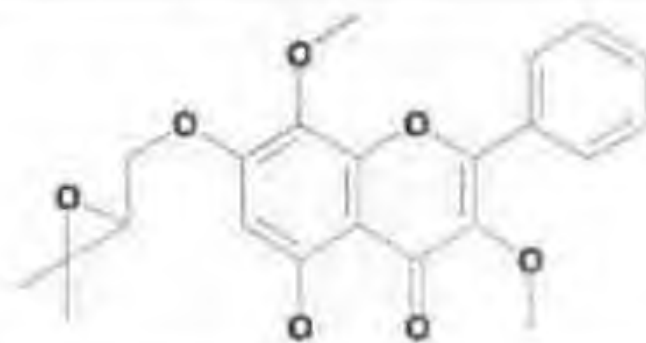
747 LL-C10037alpha 464

Streptomyces species



749 No name 465

Achyrocline flaccida



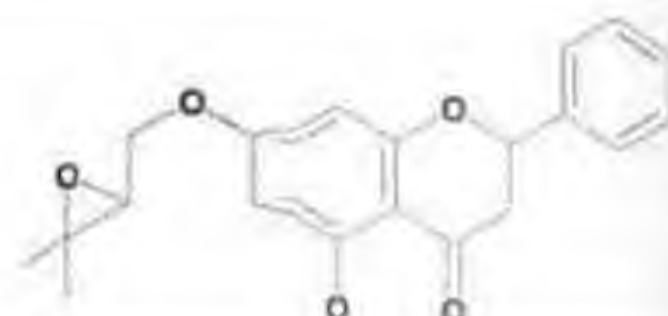
751 No name 465

Achyrocline flaccida



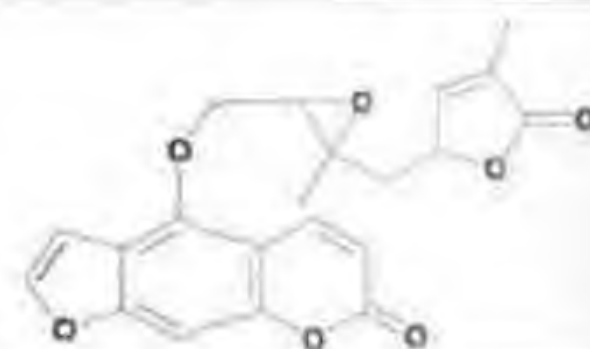
746 ALB-M-1 463

Streptomyces bruneogriseus



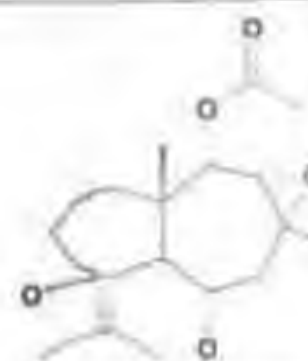
748 No name 465

Achyrocline flaccida



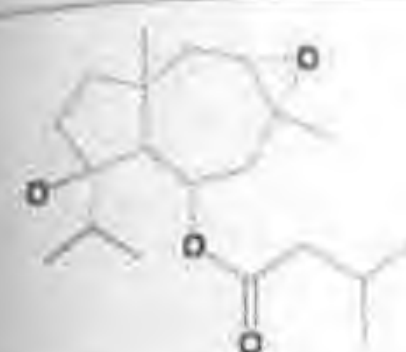
750 2',3'-Epoxyanisolactone 466

Clausena anisata



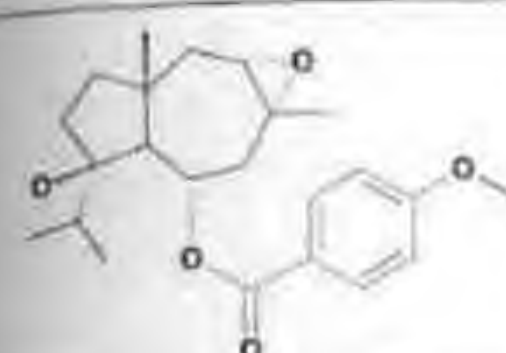
752 No name 467

Ferula linkii



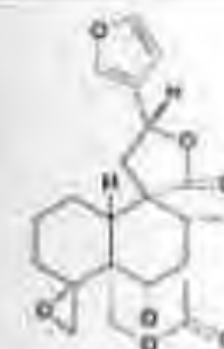
752 No name 467

Ferula linkii



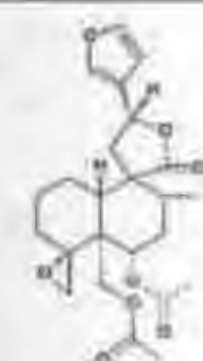
753 No name 467

Ferula linkii



752 Teuropolin I 469

Teuropolin species



755 Montanin C 469

Teuropolin species



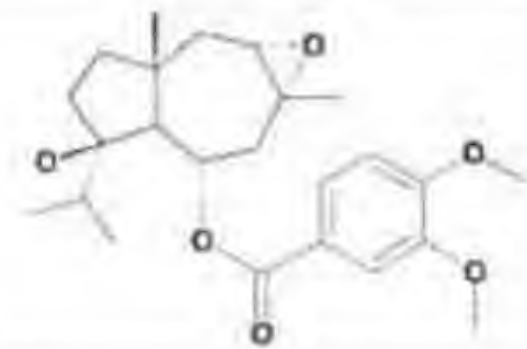
754 8alpha,9alpha-Epoxycoleon-U-quinone 468

Plectranthus argentatus



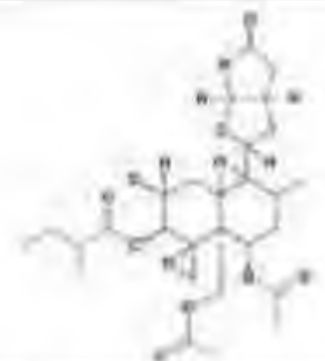
756 No name 467

Ferula linkii



758 No name 467

Ferula linkii



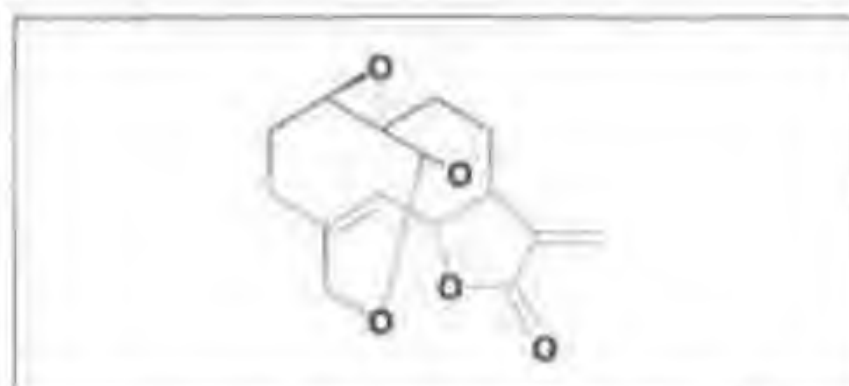
760 14-Hydro-15-hydroxyajugapitin 470

Ajuga chamaepitys



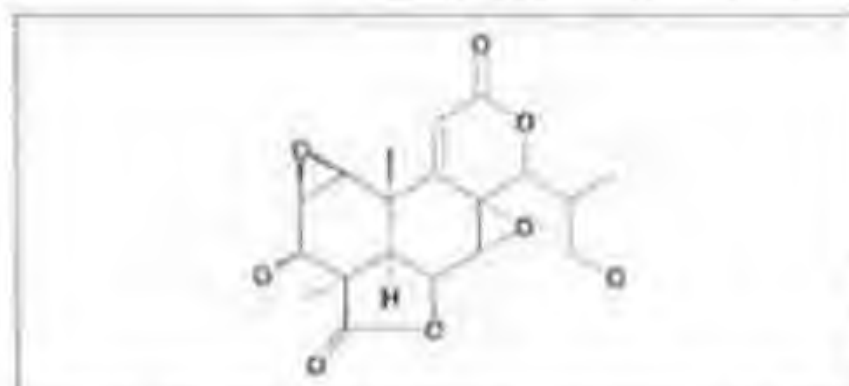
761 Halocynthiaxanthin 471

Halocynthia roretzi



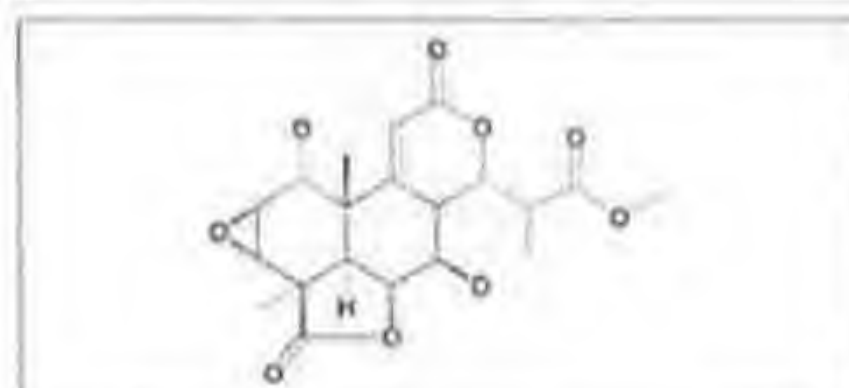
763 Juricanolide 473

Juncea albicaulis



765 Salignone I 474

Podocarpus saligna



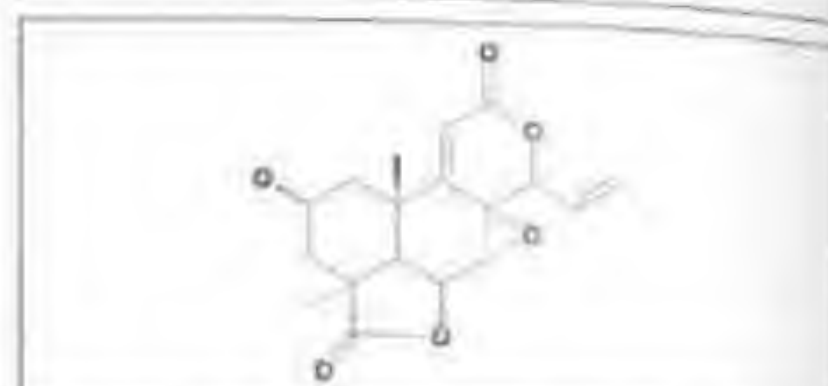
767 Salignone L 474

Podocarpus saligna



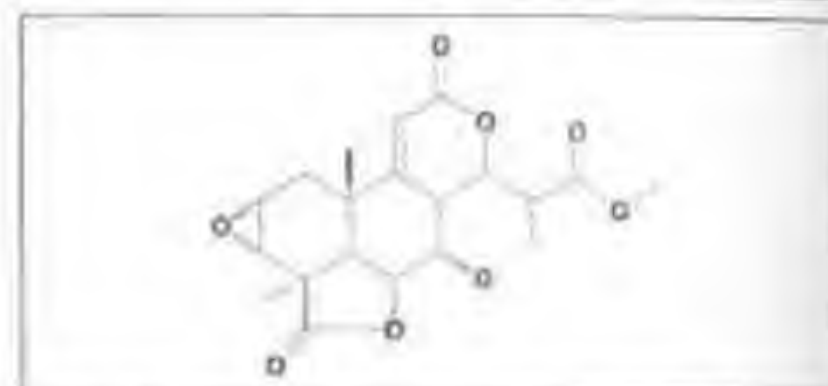
762 Indolizomycin 472

Streptomyces species



764 Salignone M 474

Podocarpus saligna



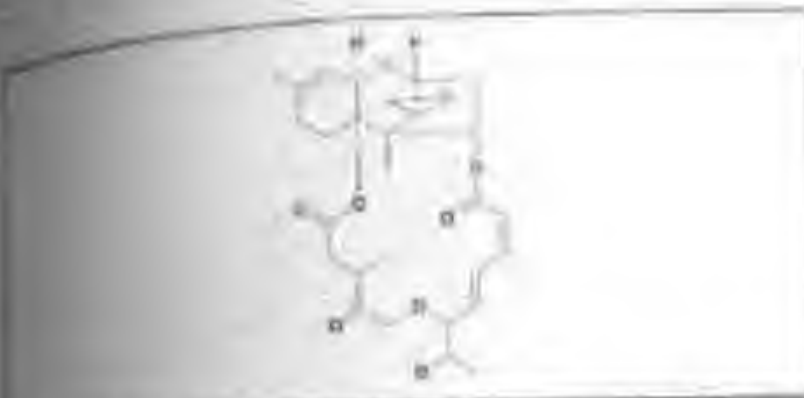
766 Salignone K 474

Podocarpus saligna



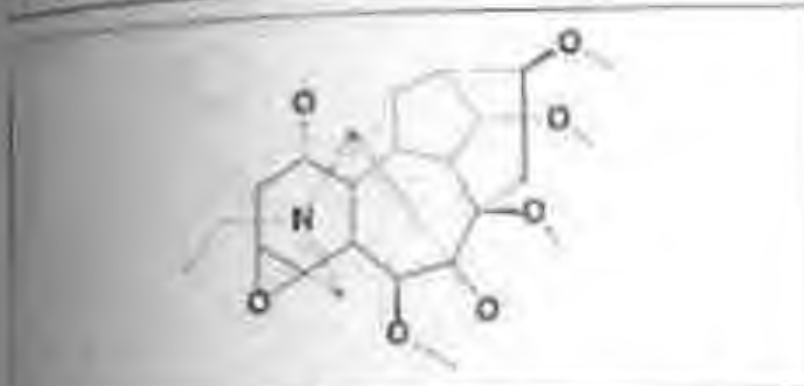
768 Solidagolactone VIII 475

Solidago altissima



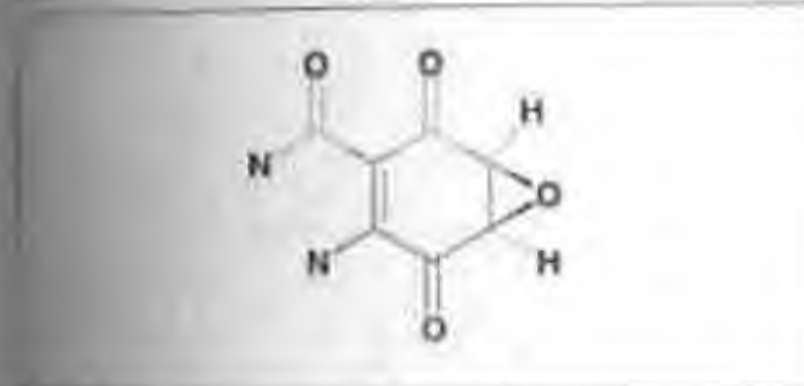
769 Miotoxin B 476

Baccharis coridifolia



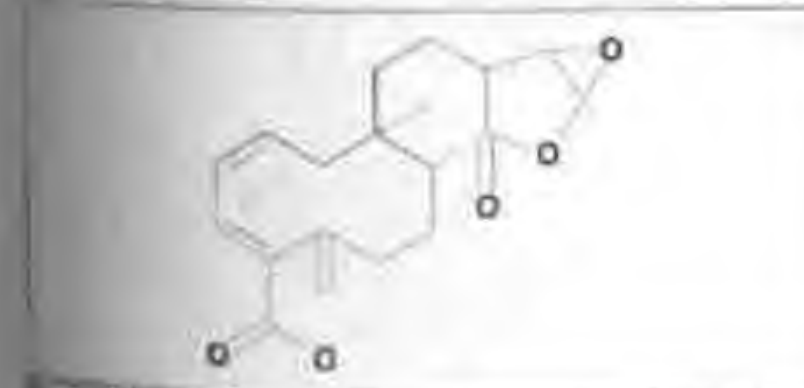
771 Delboxine 477

Delphinium bonvaloti



773 G 7063-2 479

Streptomyces species



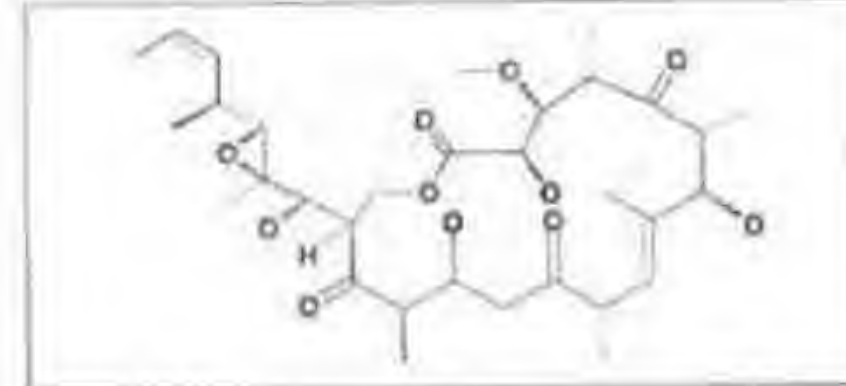
775 No name 481

Pulicaria angustifolia



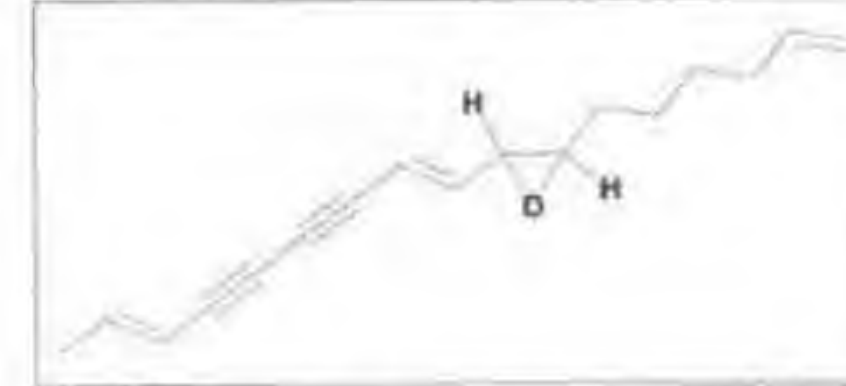
770 Miotoxin C 476

Baccharis coridifolia



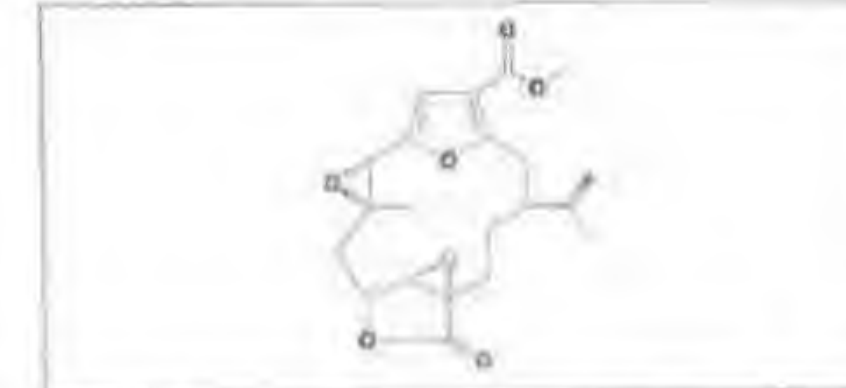
772 Tedanolide 478

Tedania ignis



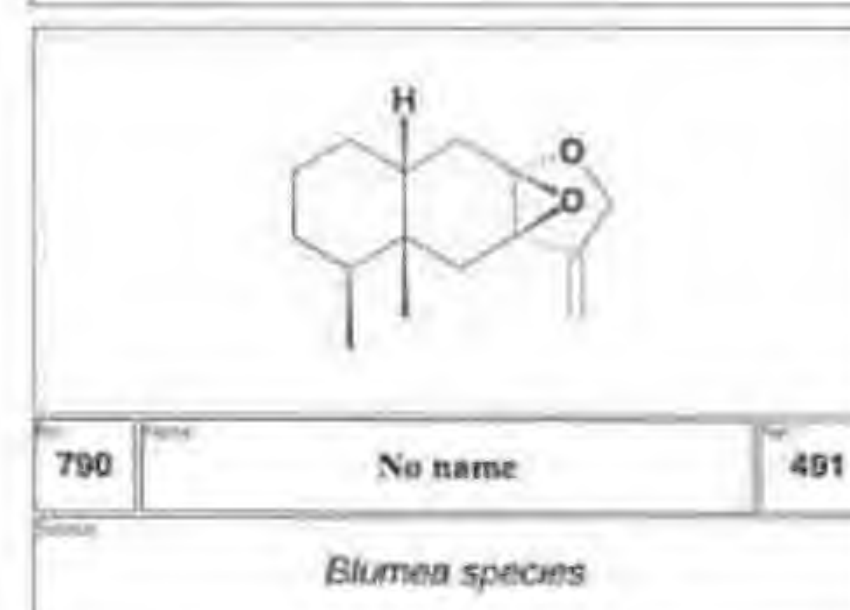
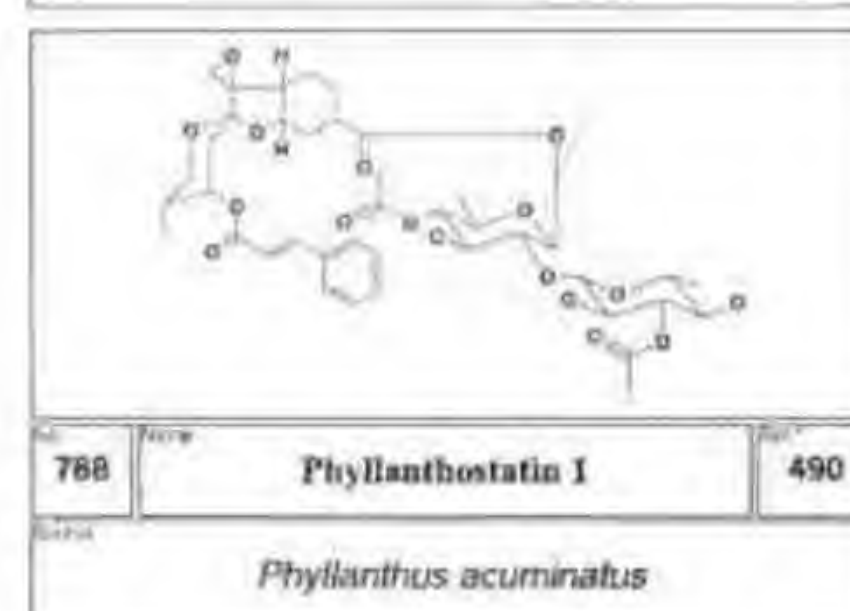
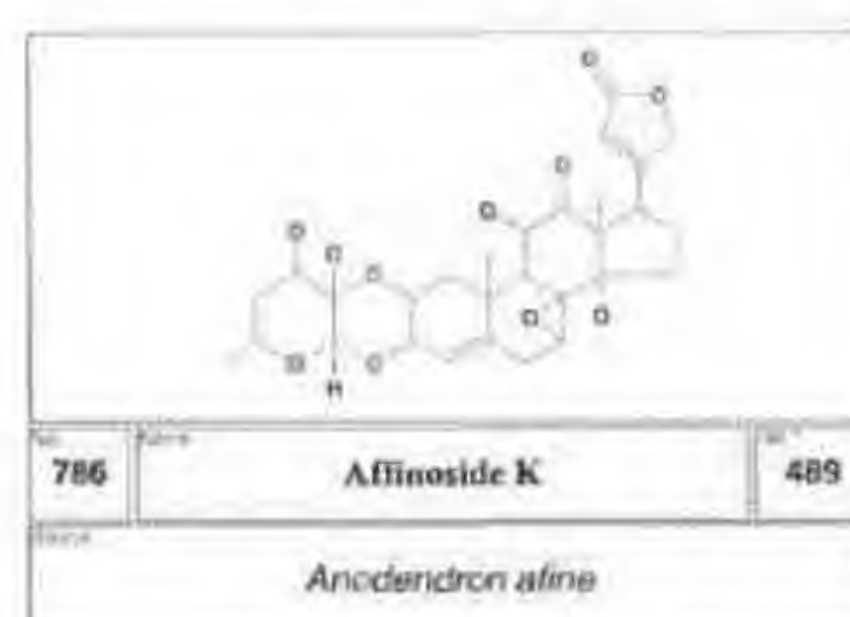
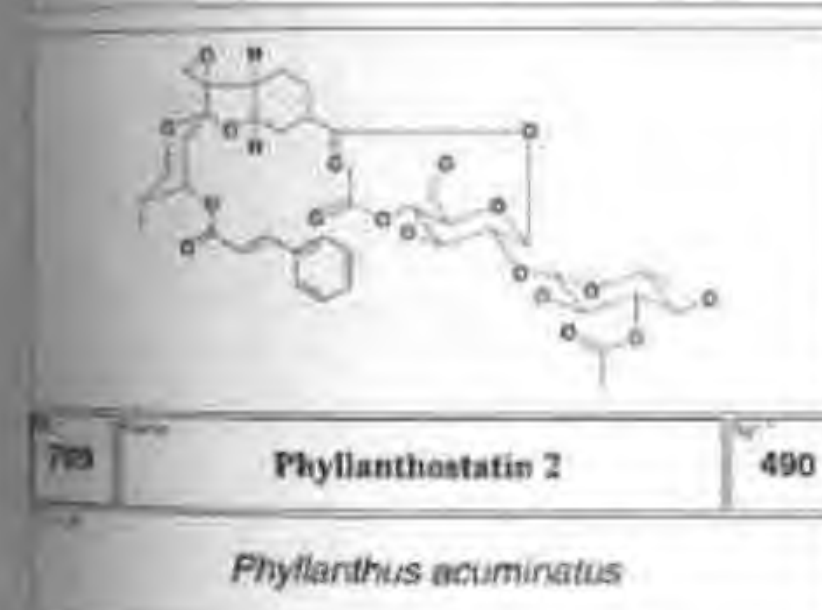
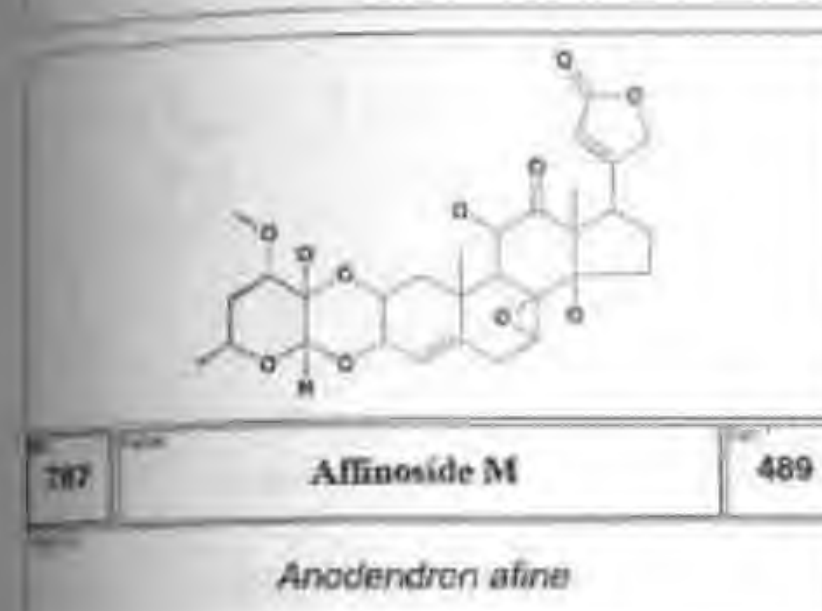
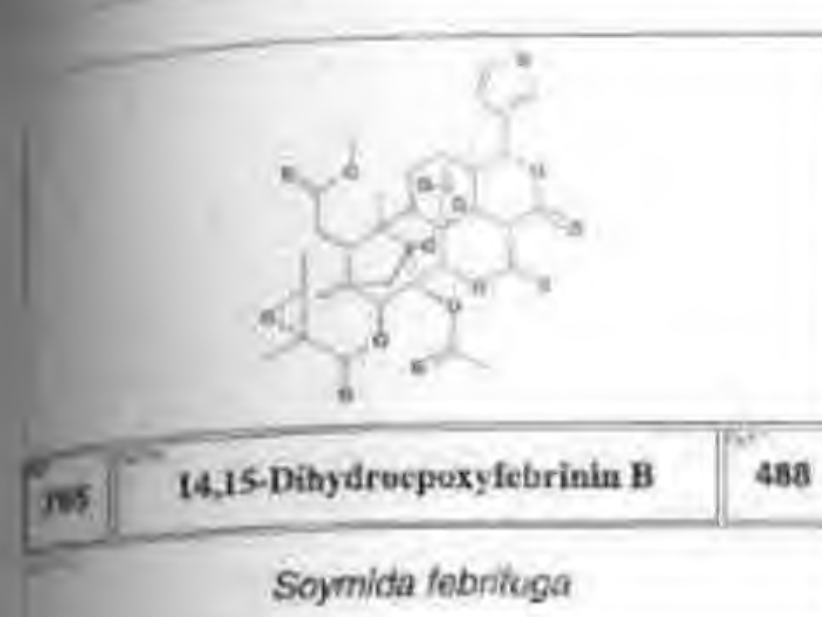
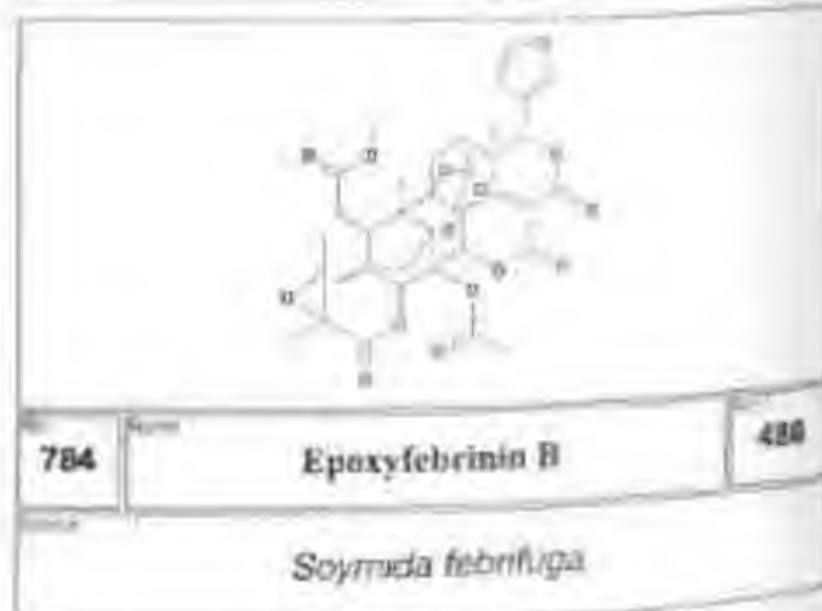
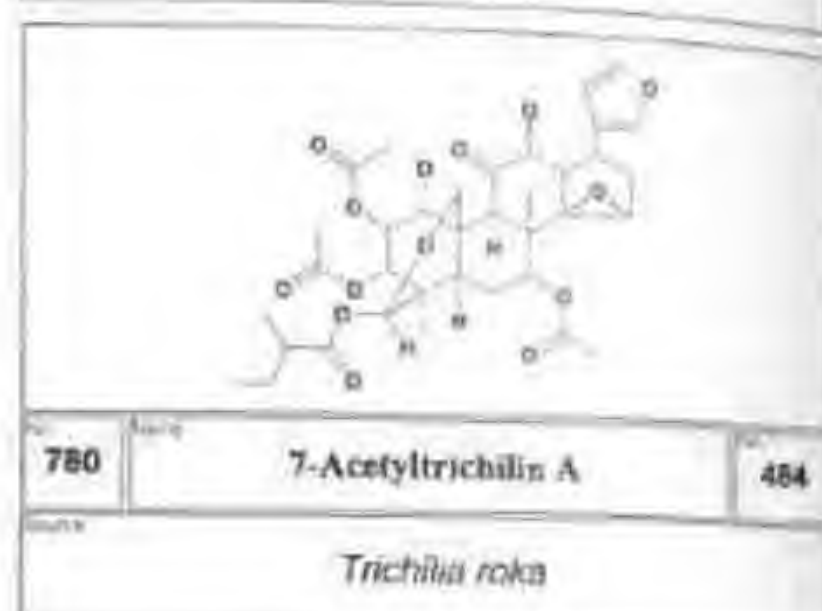
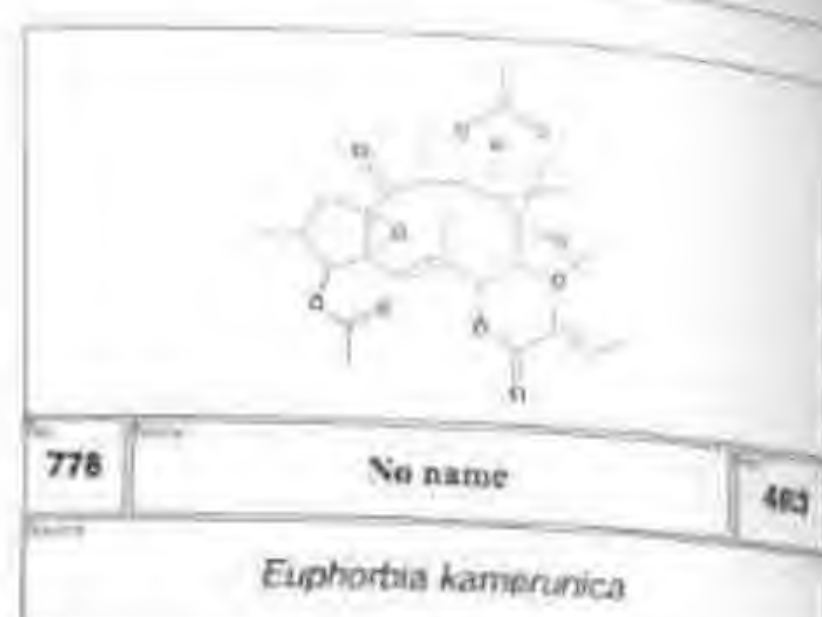
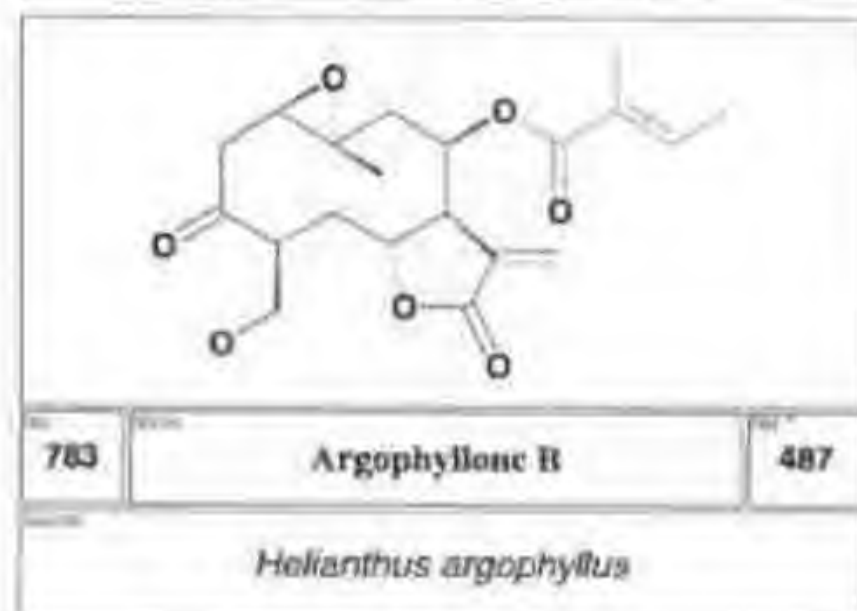
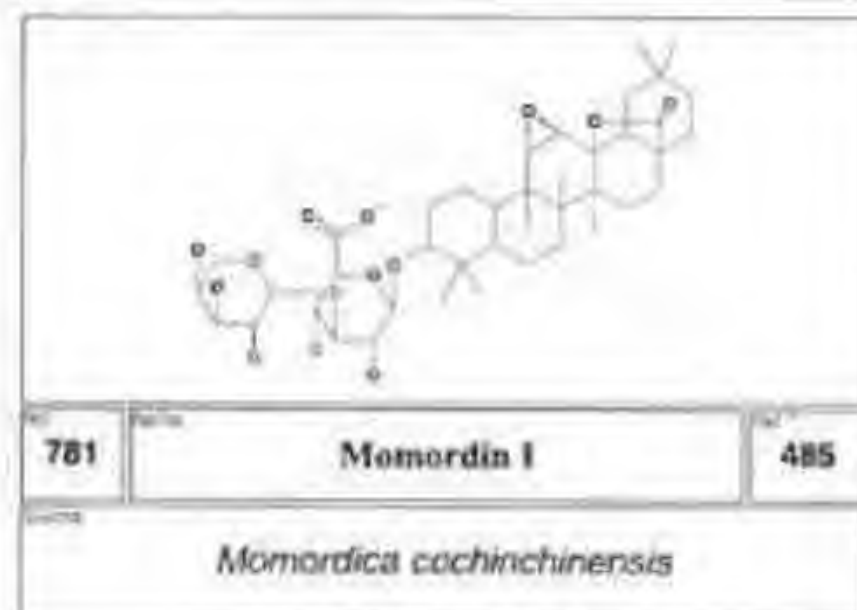
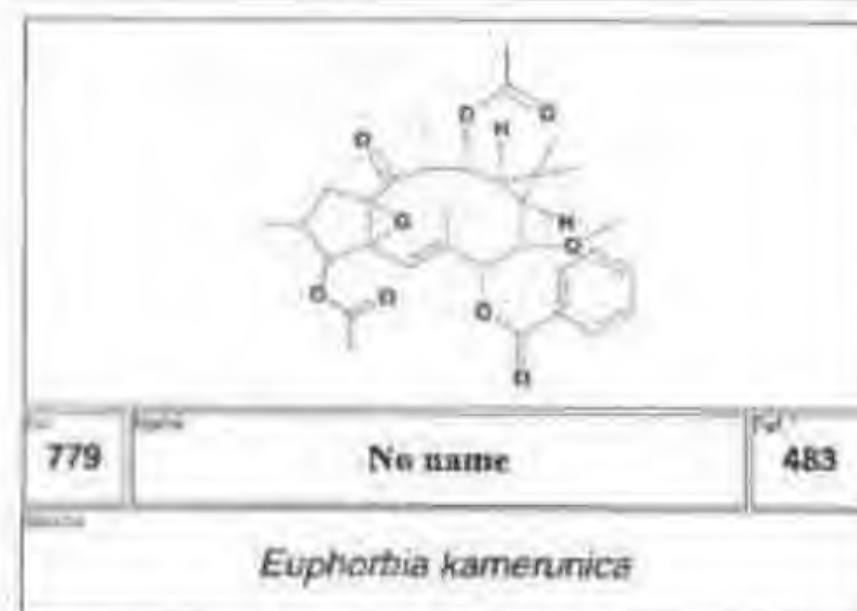
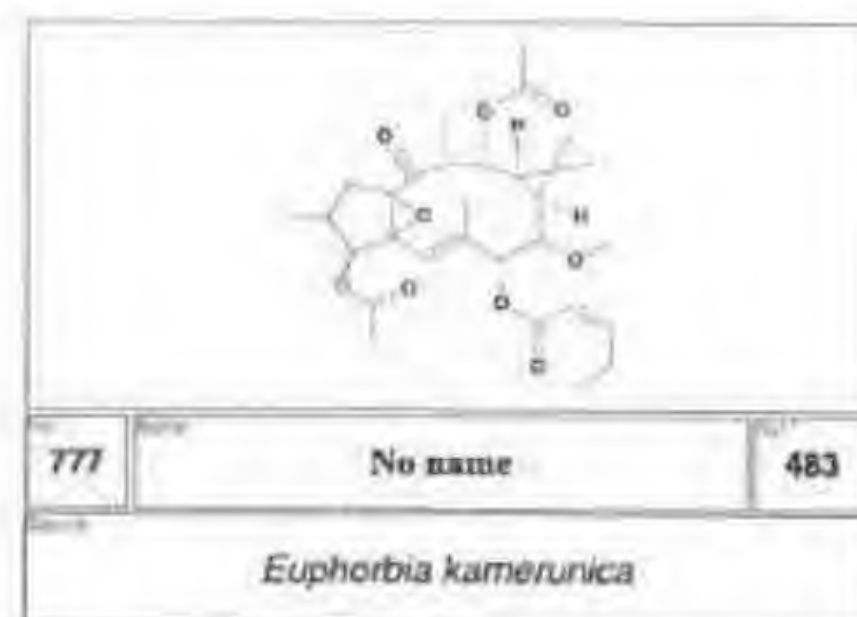
774 No name 480

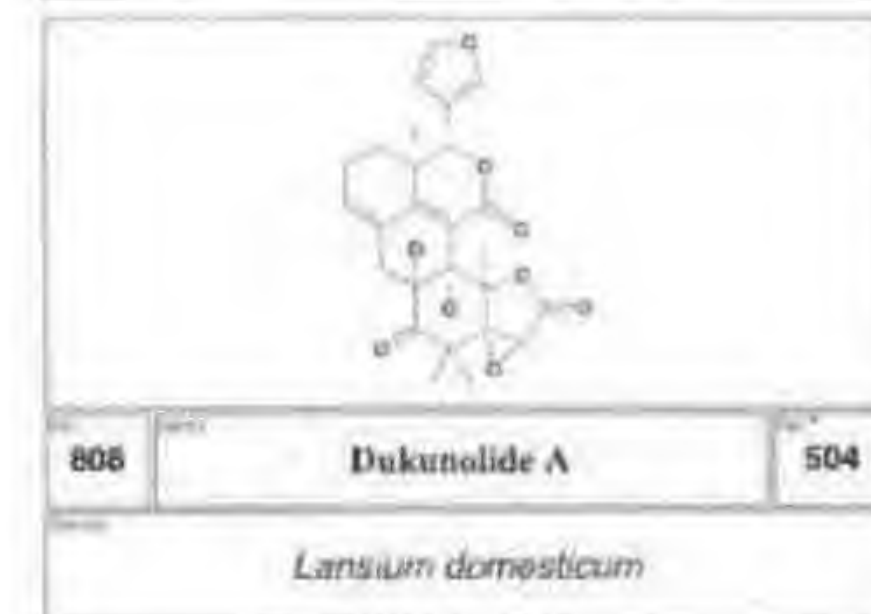
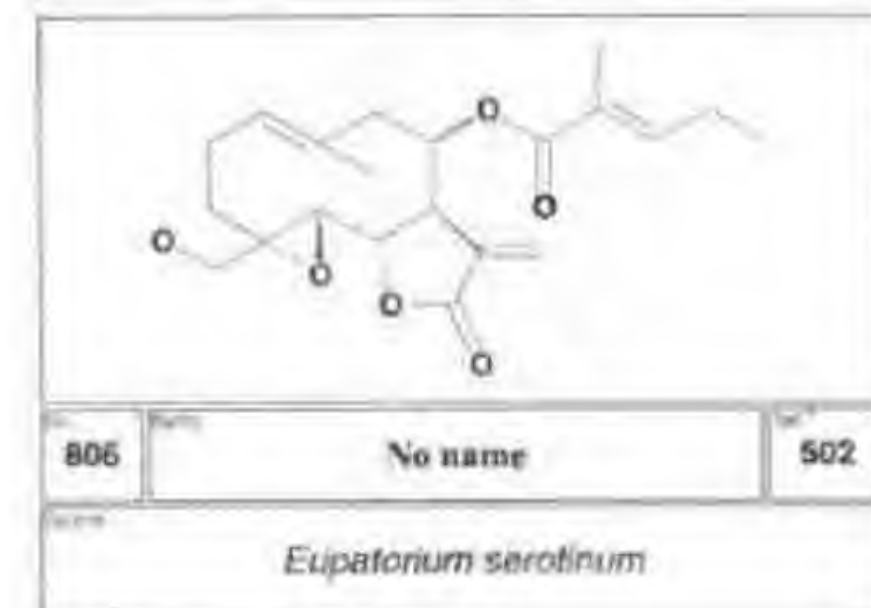
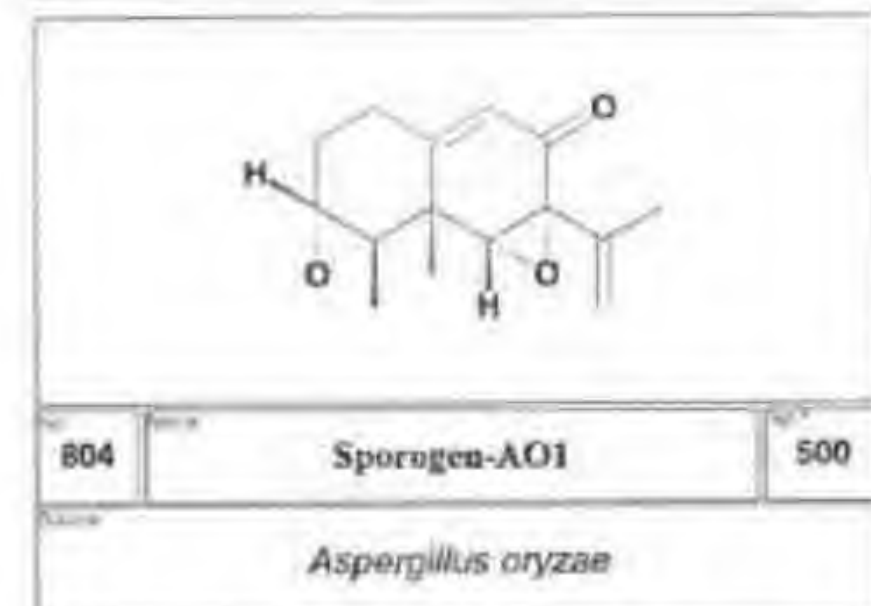
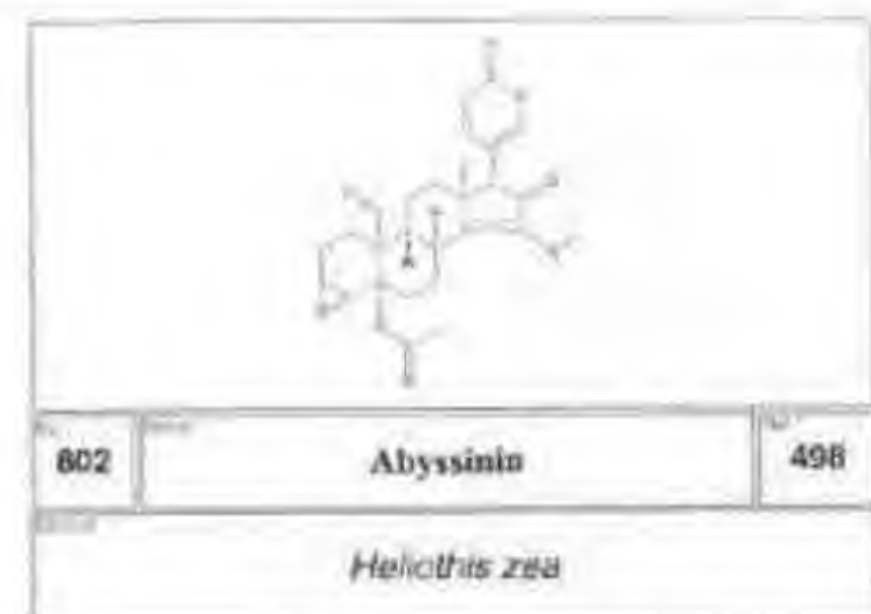
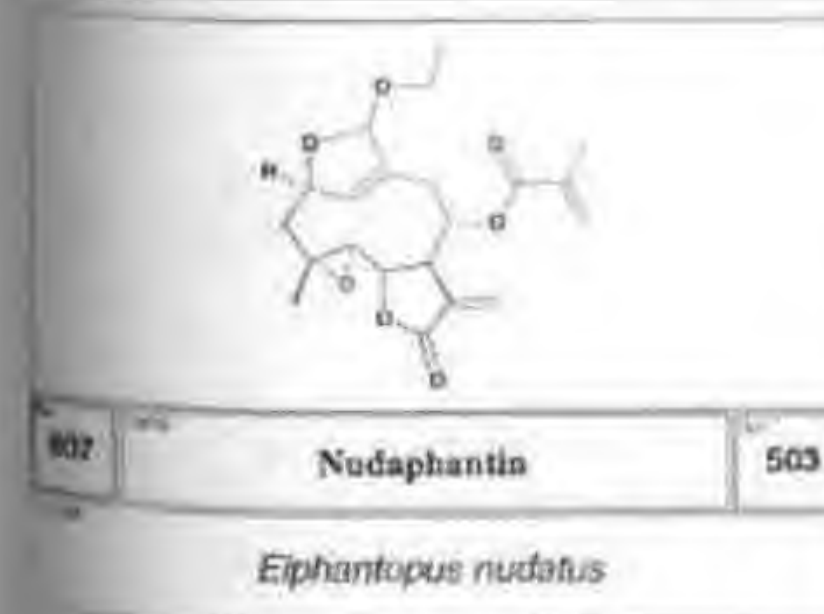
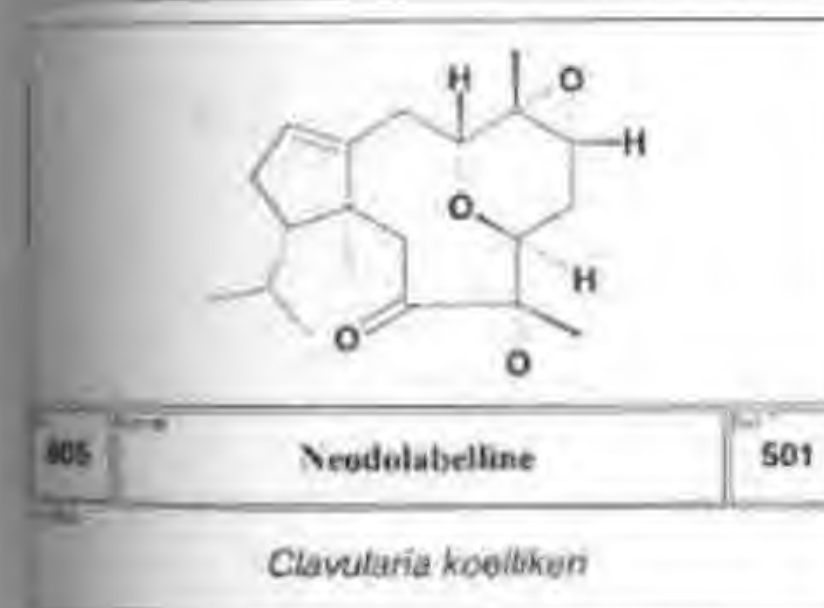
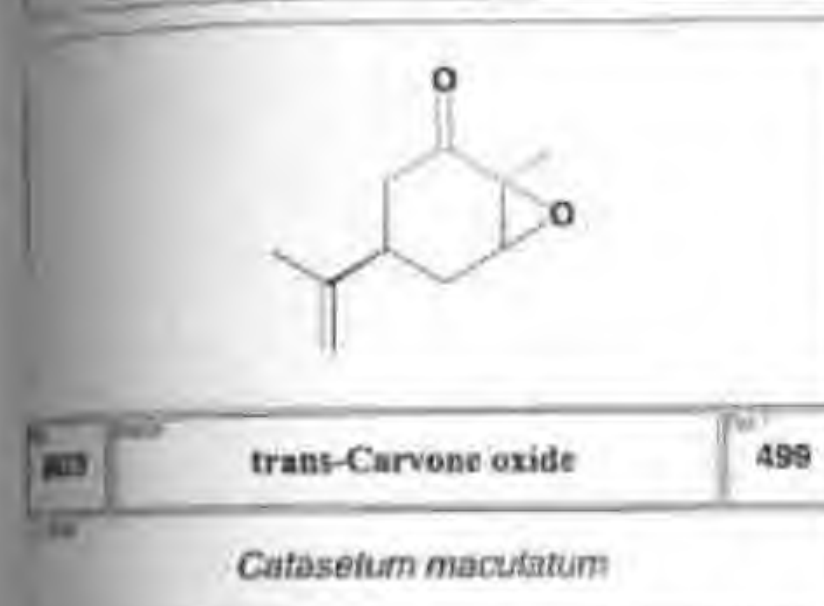
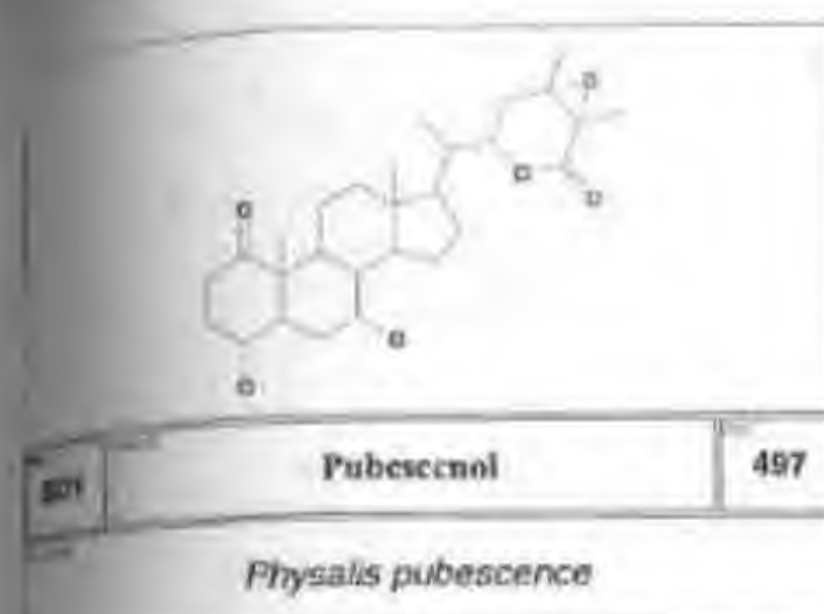
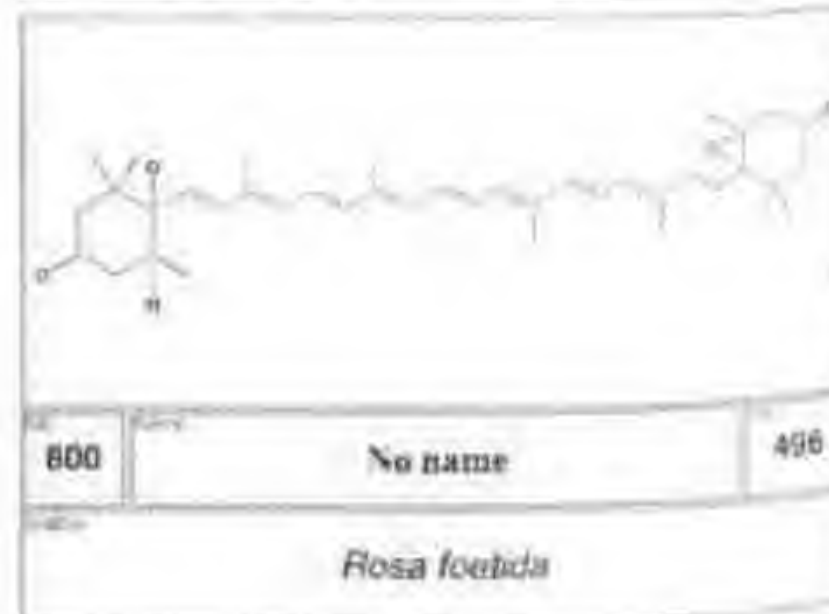
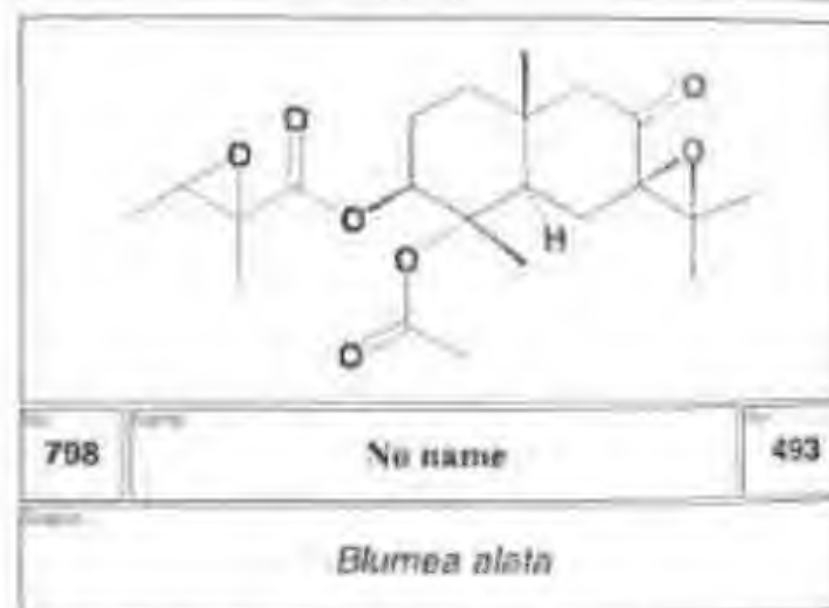
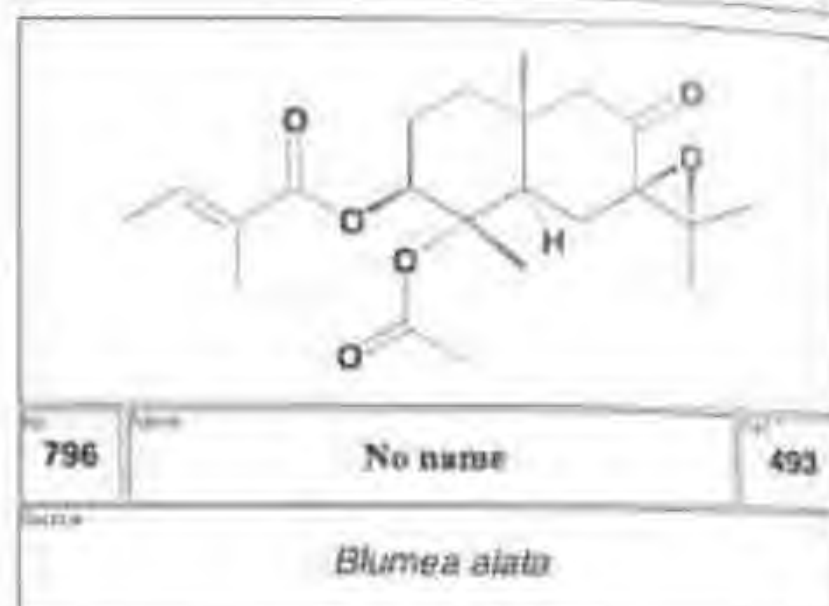
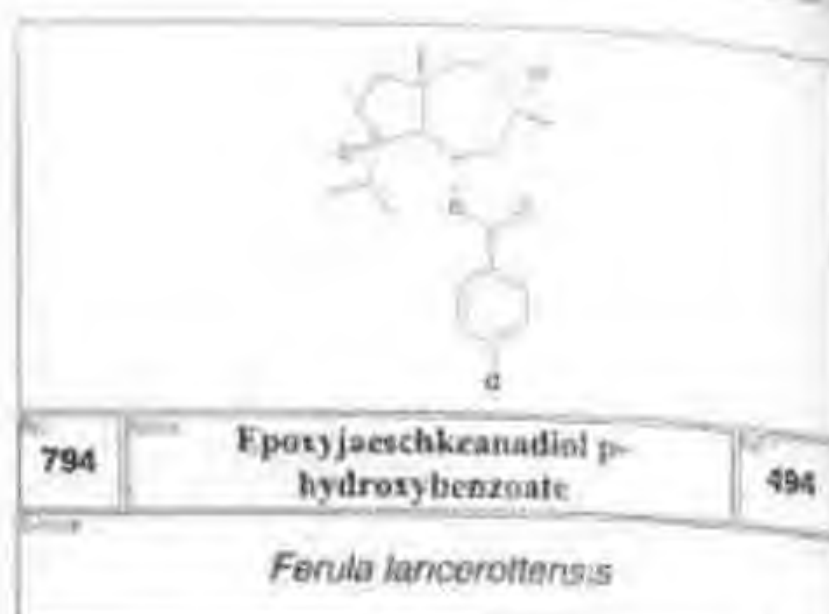
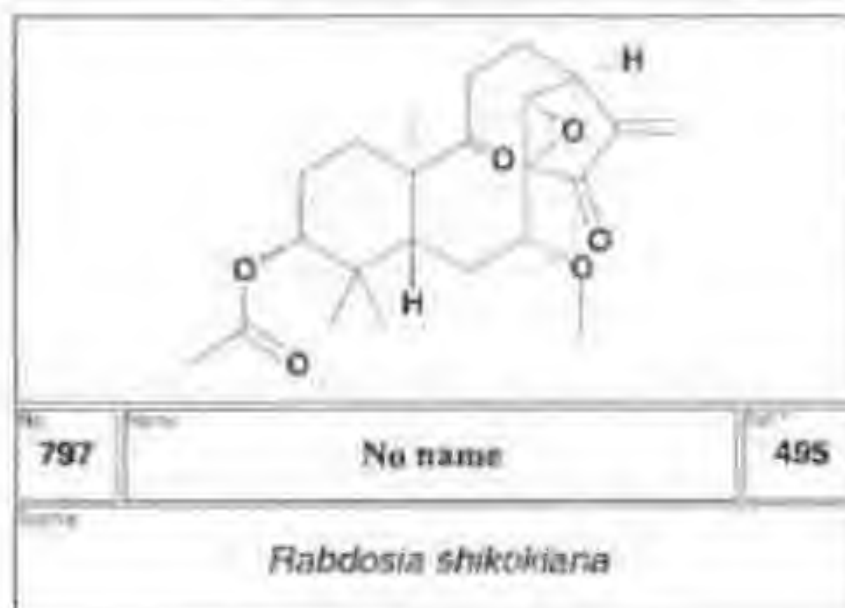
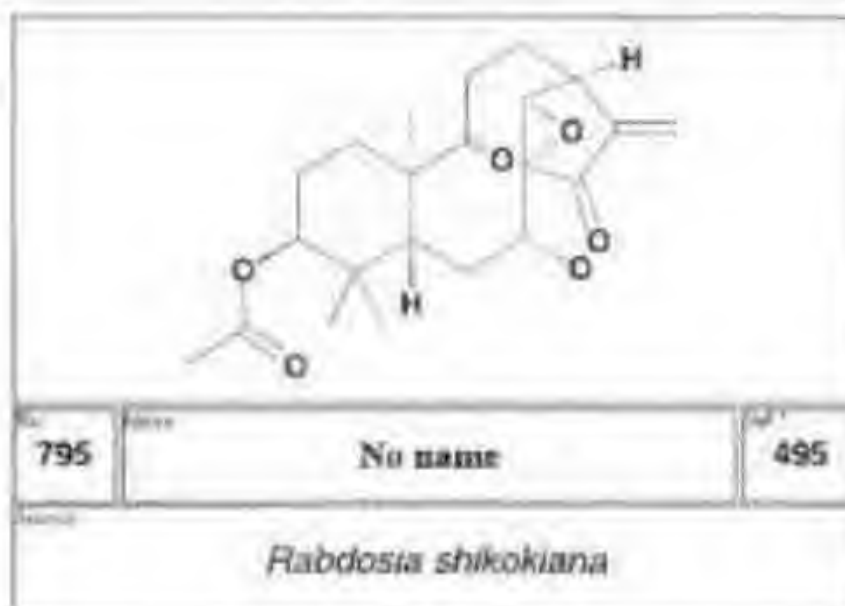
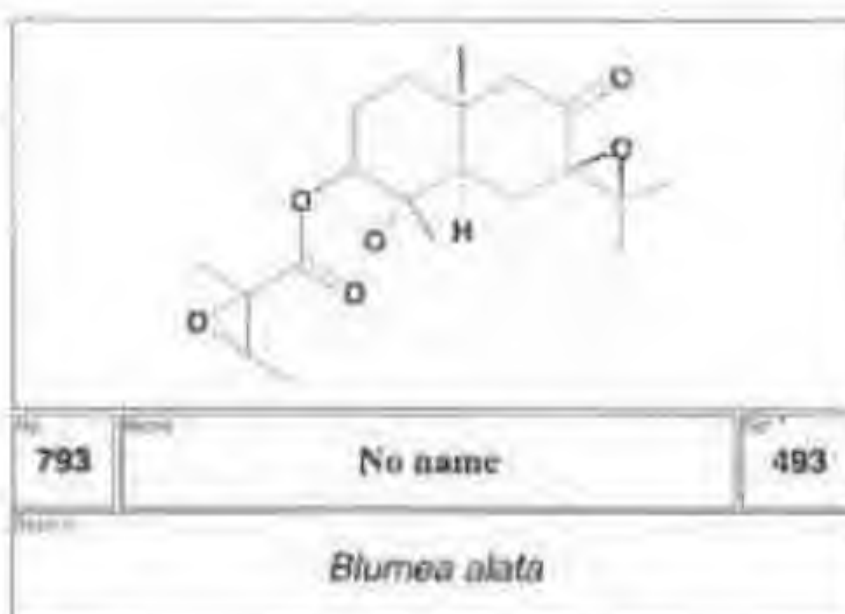
Coreopsis longula

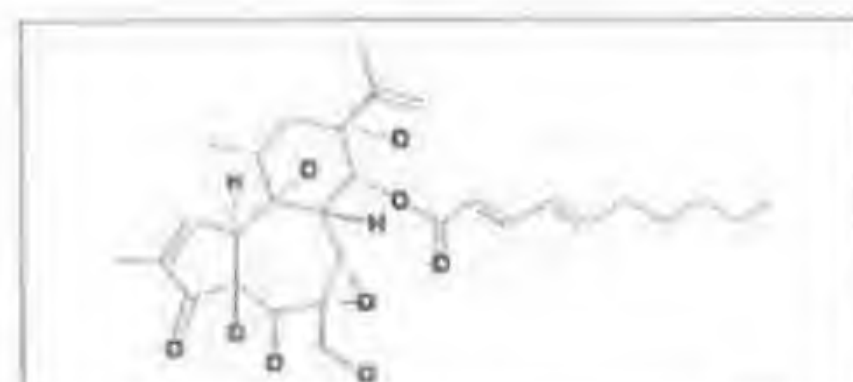


776 11beta,12beta-Epoxypukalide 482

Leptogorgia setacea



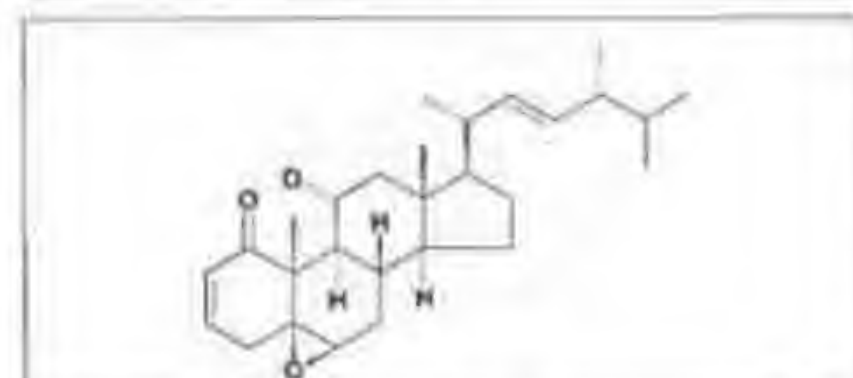




809

Vesiculosin

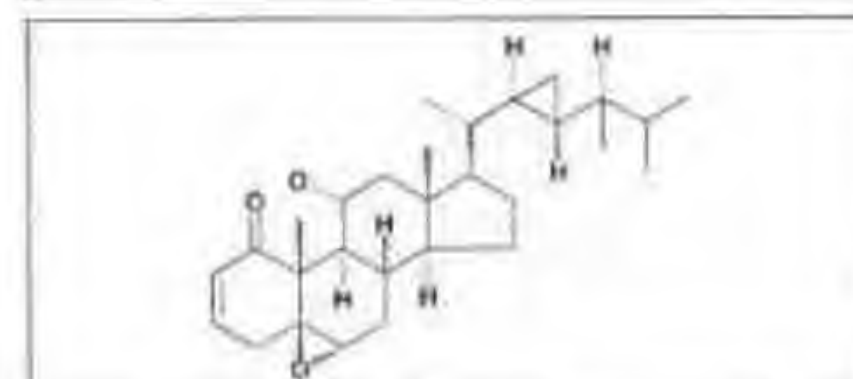
505

Diarthron vesiculosum

811

Stoloniferone B

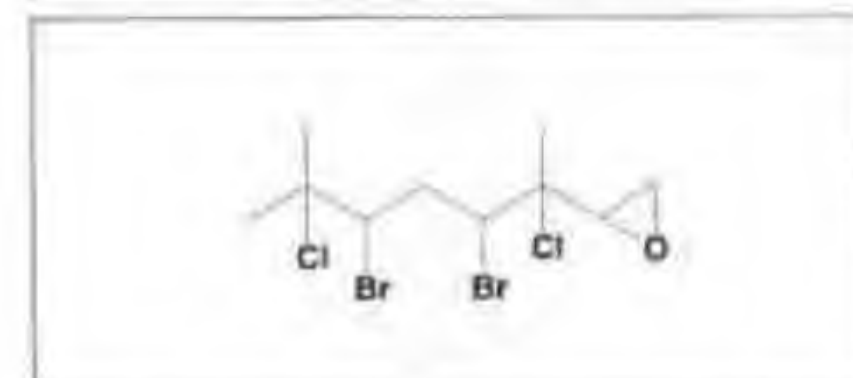
506

Clavularia viridis

813

Stoloniferone D

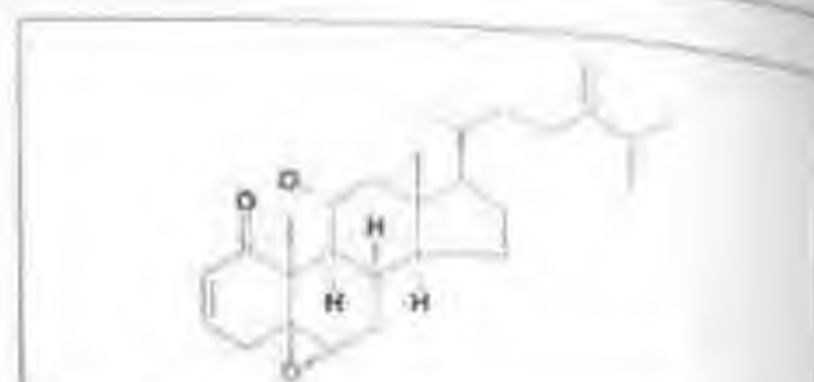
506

Clavularia viridis

815

No name

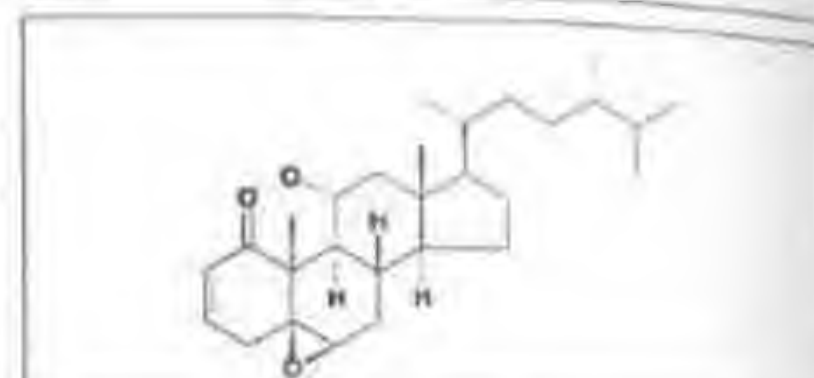
508

Plocamium cartilagineum

810

Stoloniferone A

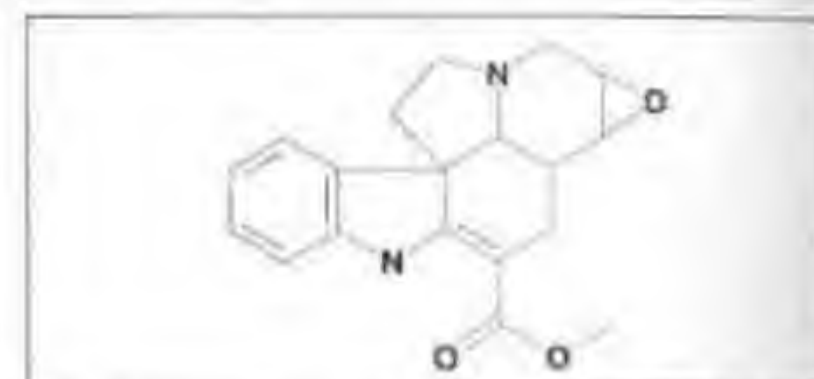
506

Clavularia viridis

812

Stoloniferone C

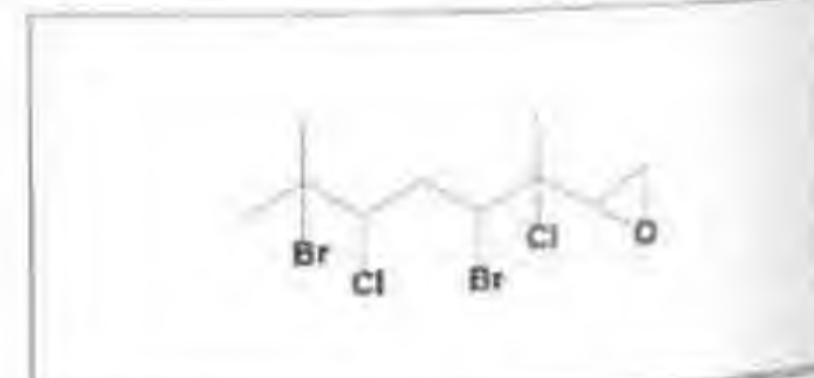
506

Clavularia viridis

814

Rosicine

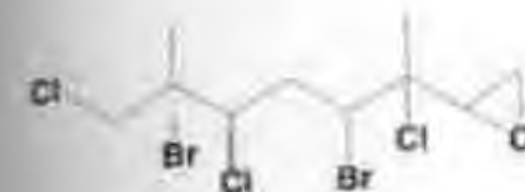
507

Catharanthus roseus

816

No name

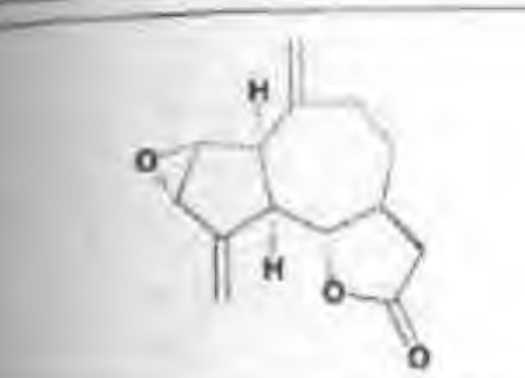
508

Plocamium cartilagineum

817

No name

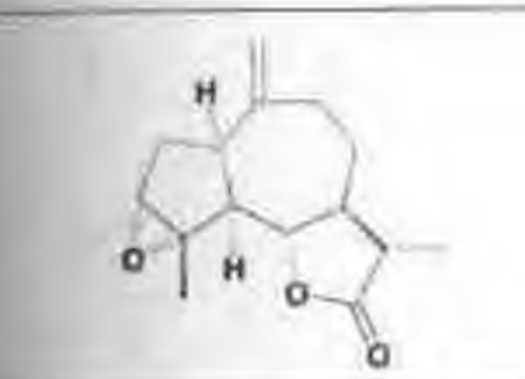
508

Plocamium cartilagineum

819

No name

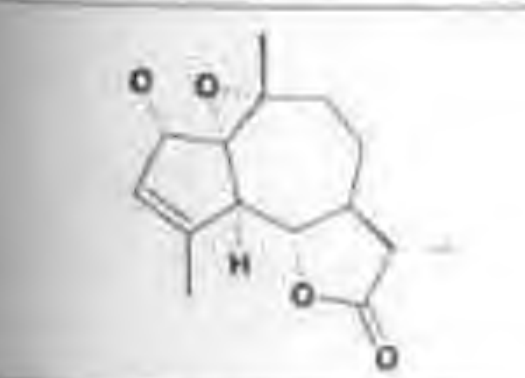
510

Artemisia sieversiana

821

No name

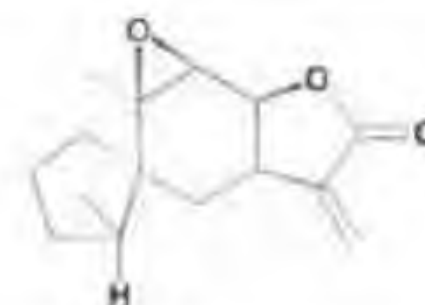
511

Artemisia adamsii

823

2alpha-Hydroxyarborescin

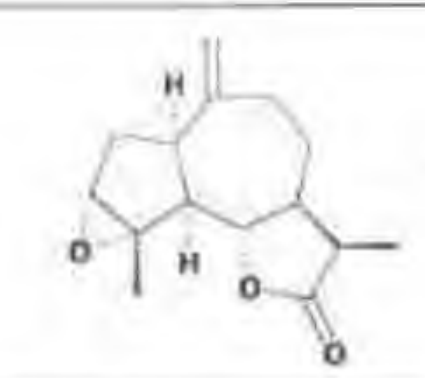
511

Artemisia adamsii

818

No name

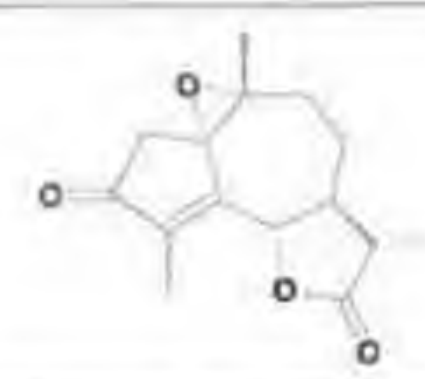
509

Ratibidi columnifera

820

11alpha,13-Dihydroestaflatin

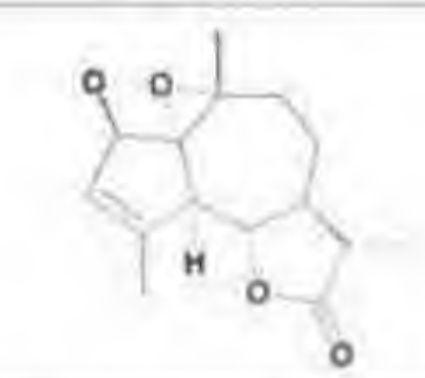
510

Artemisia sieversiana

822

No name

511

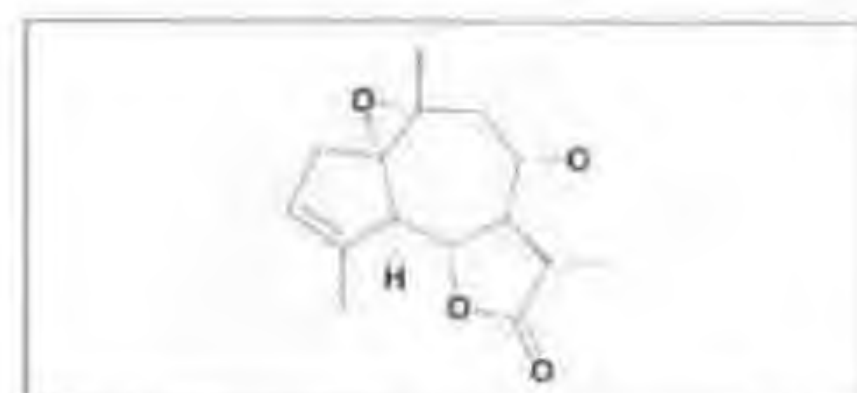
Artemisia adamsii

824

2beta-Hydroxyarborescin

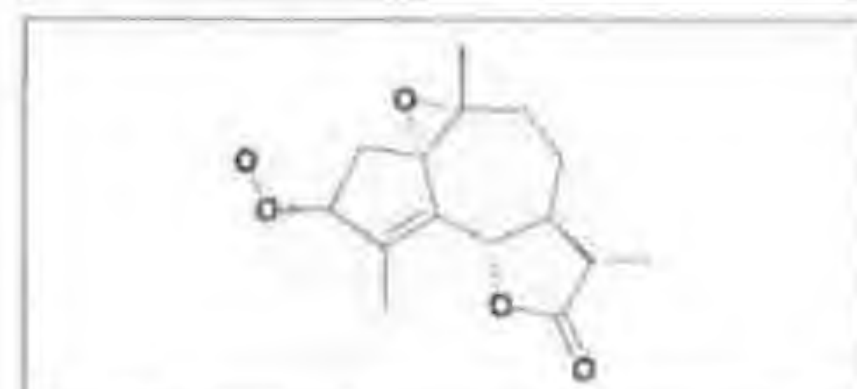
511

Artemisia adamsii



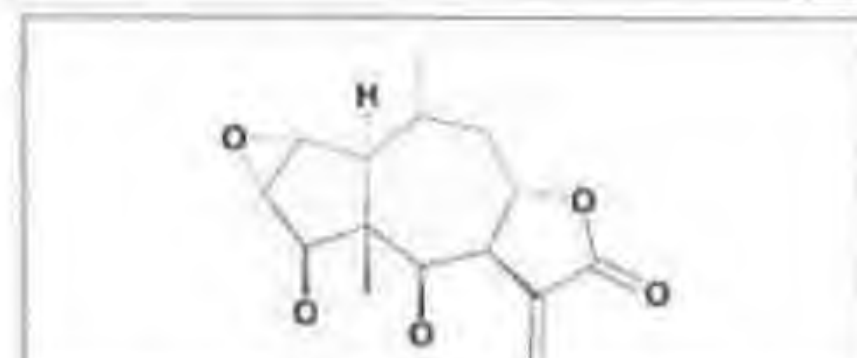
825 8alpha-Hydroxyarborescin 511

Artemisia adamsii



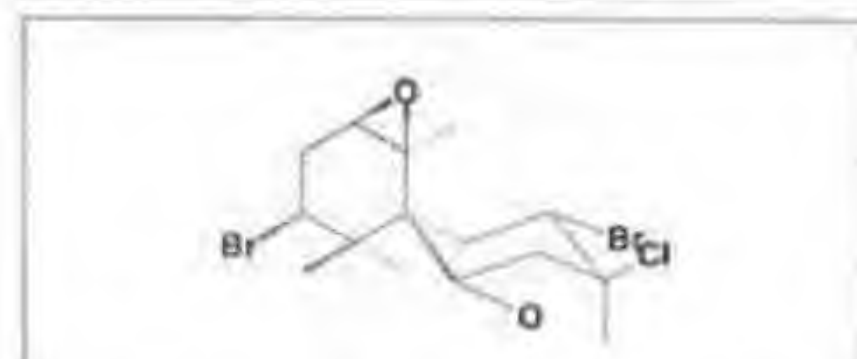
827 No name 511

Artemisia adamsii



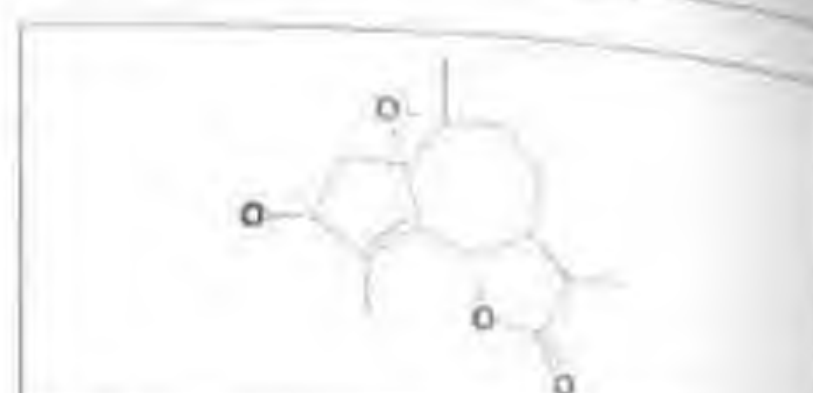
829 6beta-Hydroxyamarilin 512

Loxothysanus sinuatus



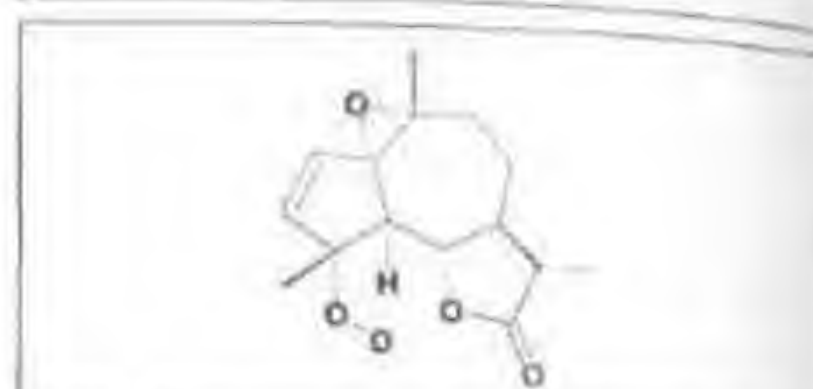
831 No name 513

laurencia species



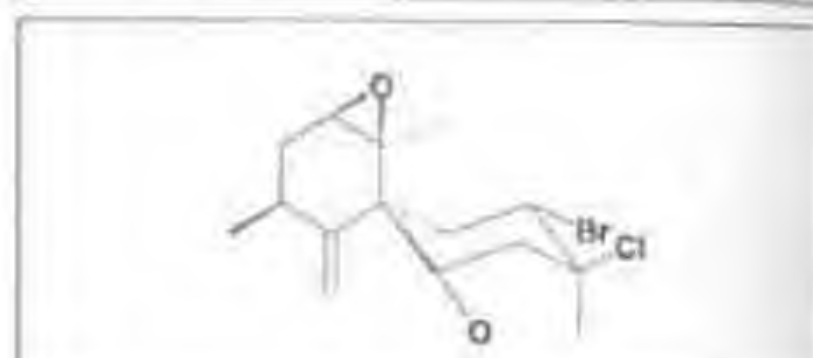
826 No name 511

Artemisia adamsii



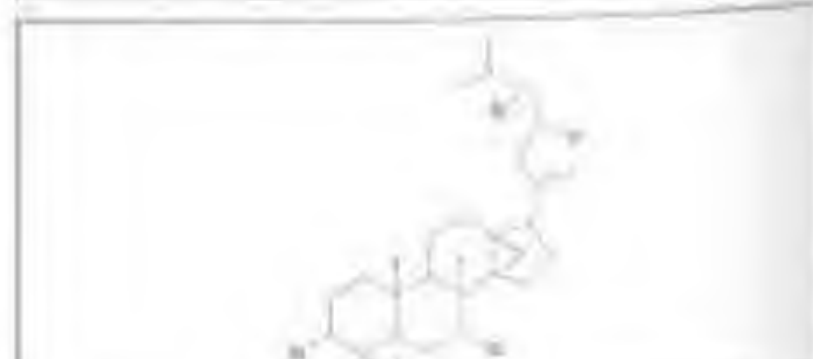
828 No name 511

Artemisia adamsii



830 No name 512

Laurencia species



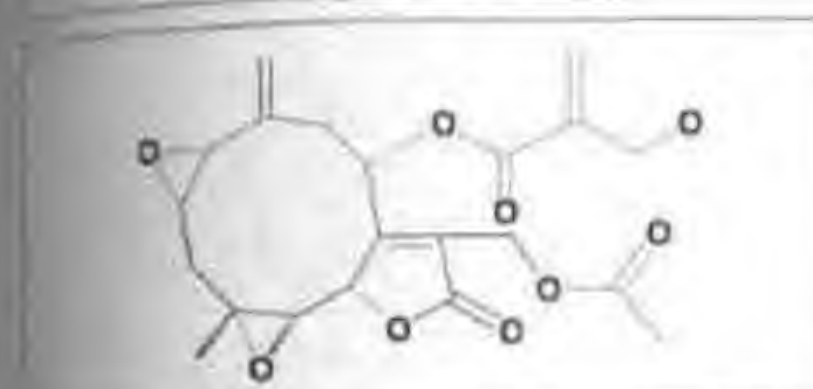
832 Allanthol 514

Ailanthus maidanica



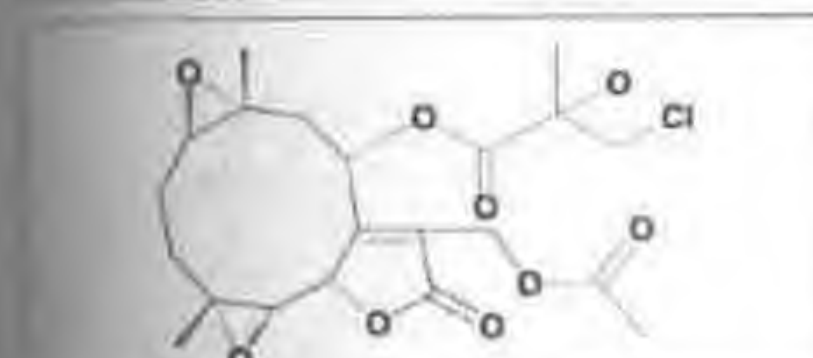
833 SF-2330 515

Streptomyces species



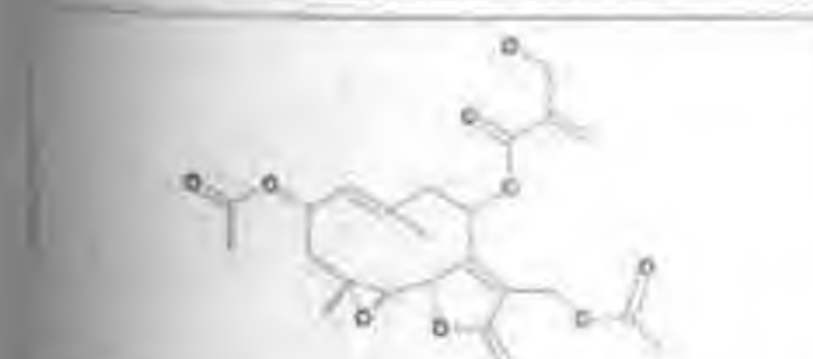
835 No name 517

Vernonia cinerea



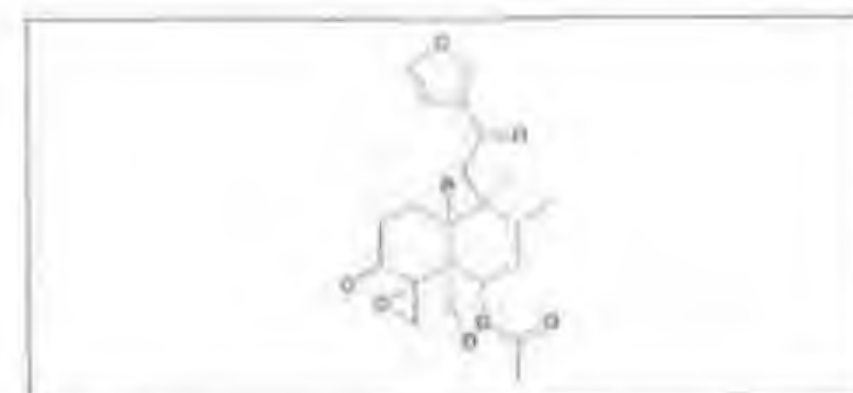
837 No name 517

Vernonia huaircajana



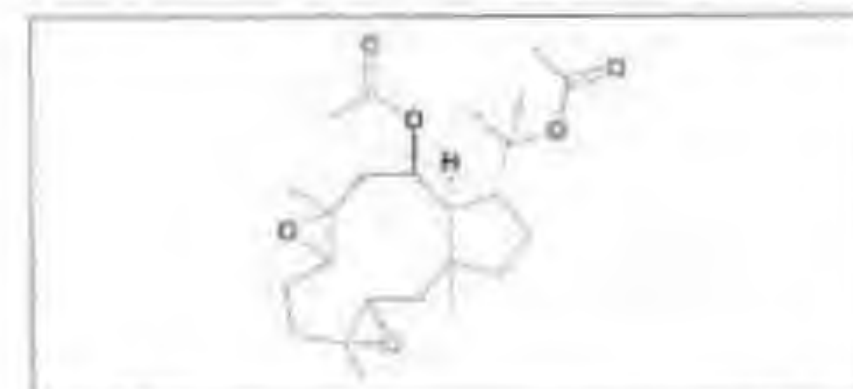
839 19-Hydroxyglancolide 517

Vernonia cinerea



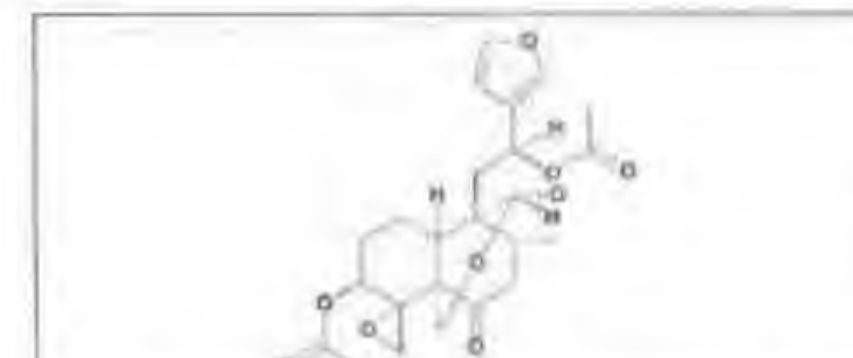
834 Teupyrin B 516

Teucrium pyrenaicum



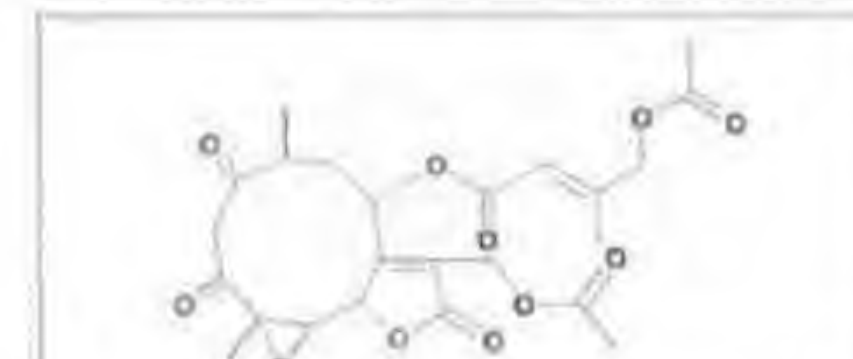
836 Barbilycopodin 518

Barbilophozia lloerkei



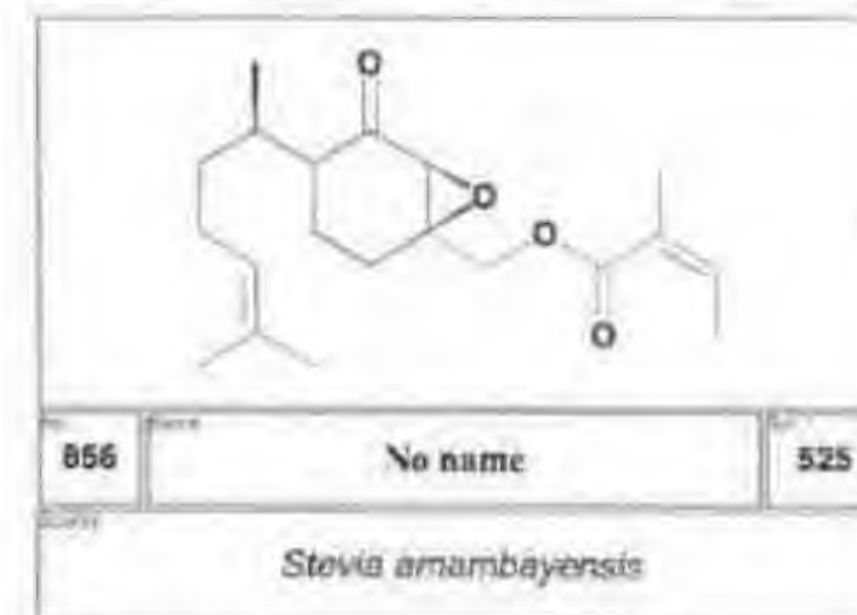
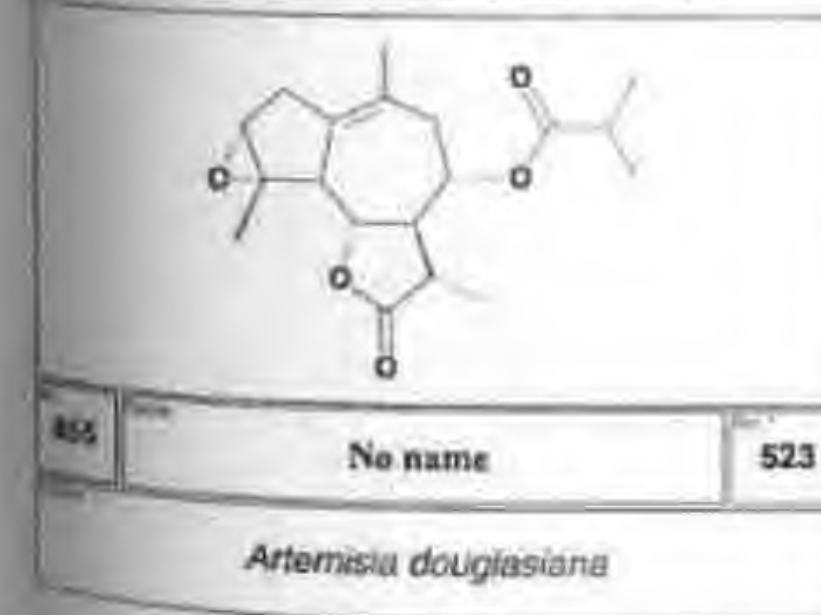
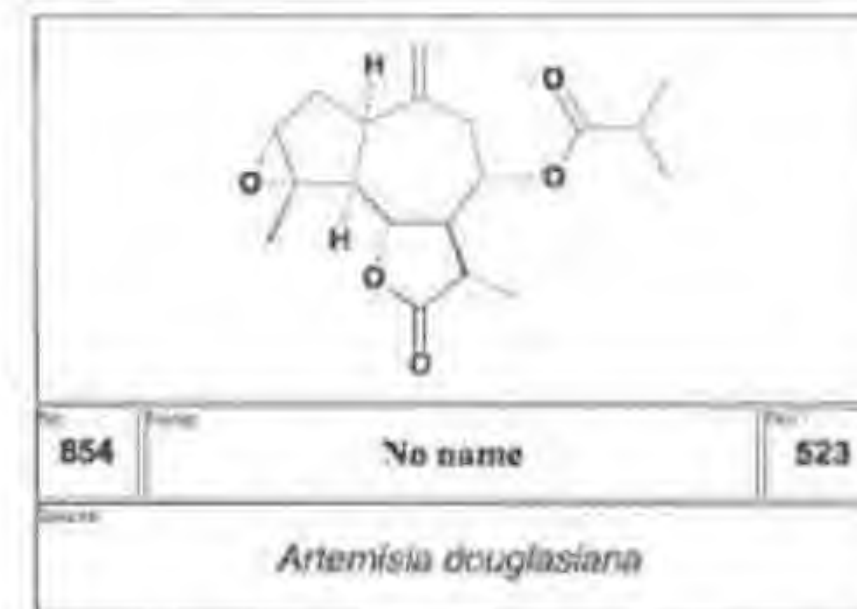
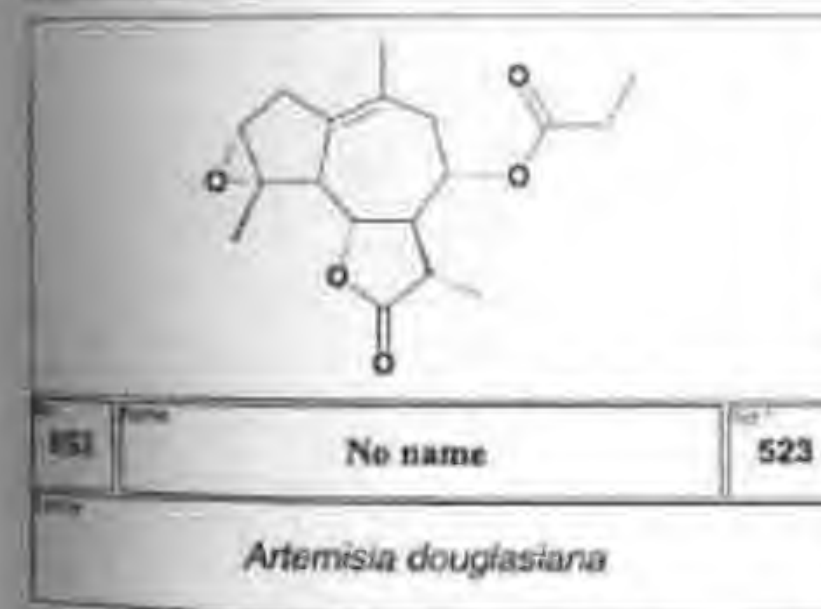
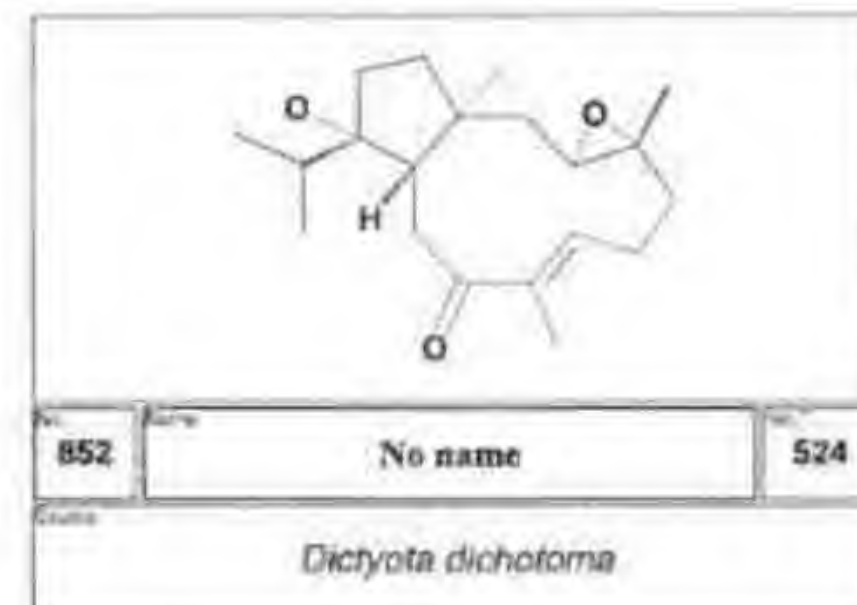
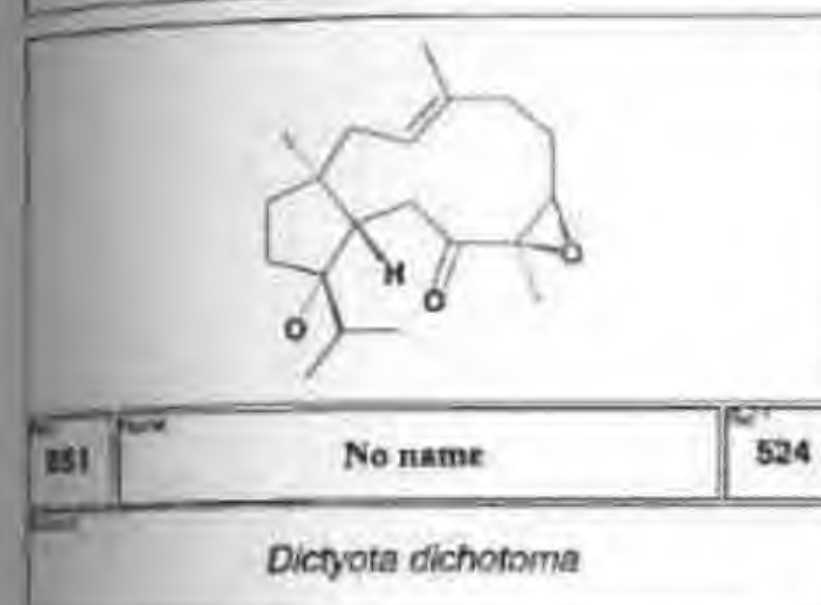
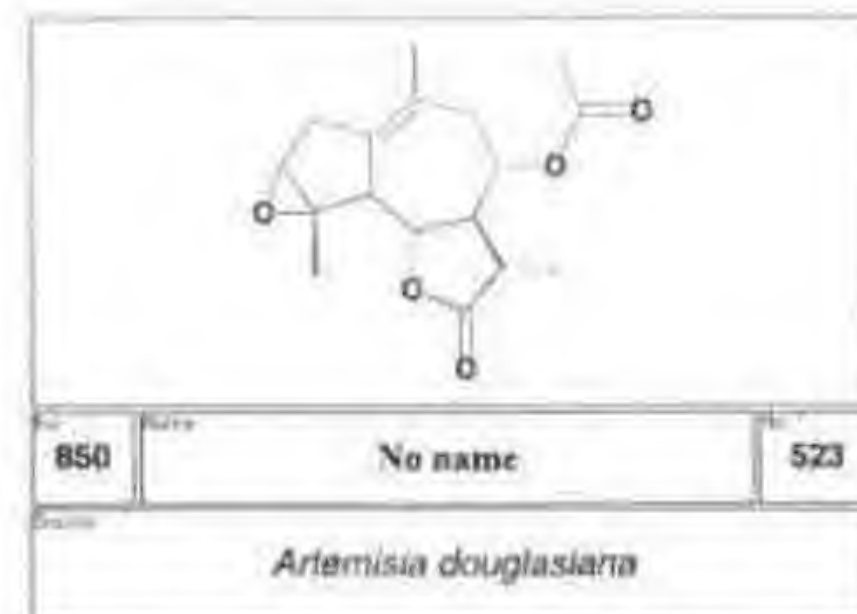
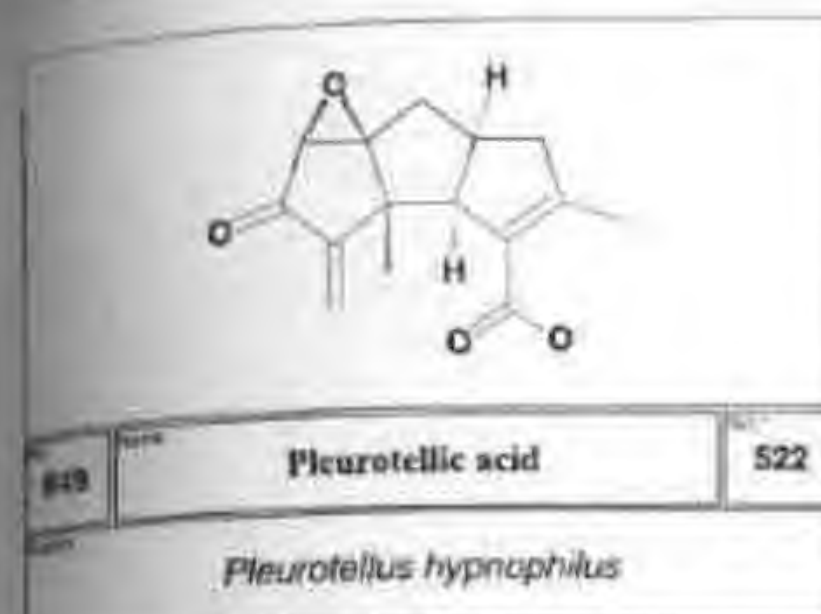
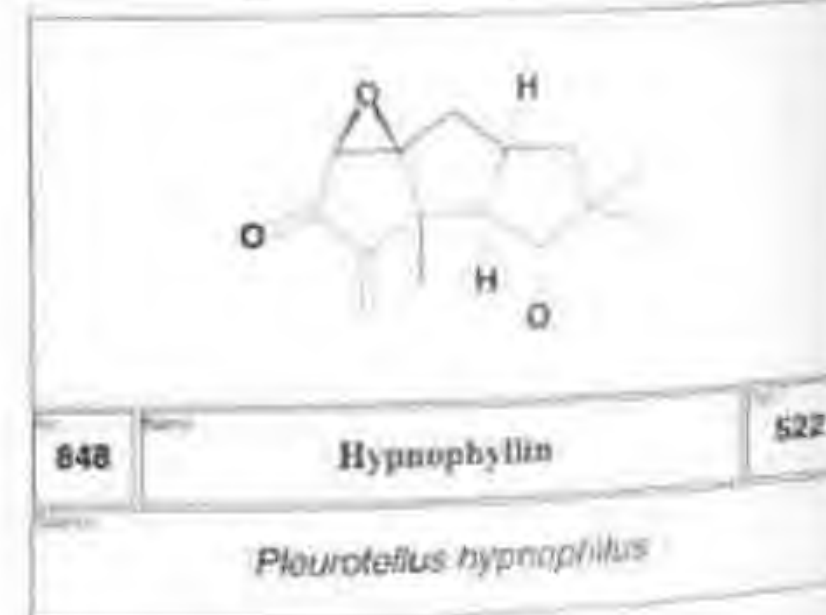
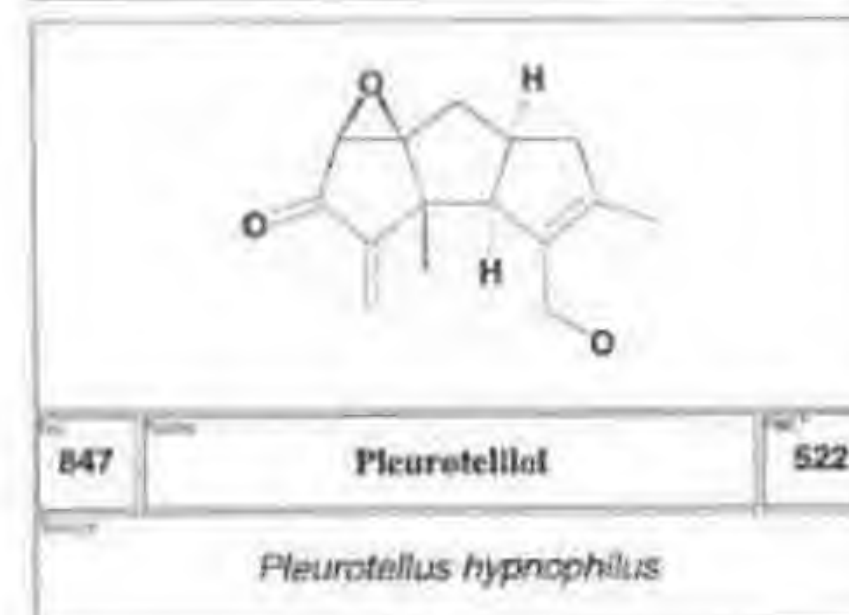
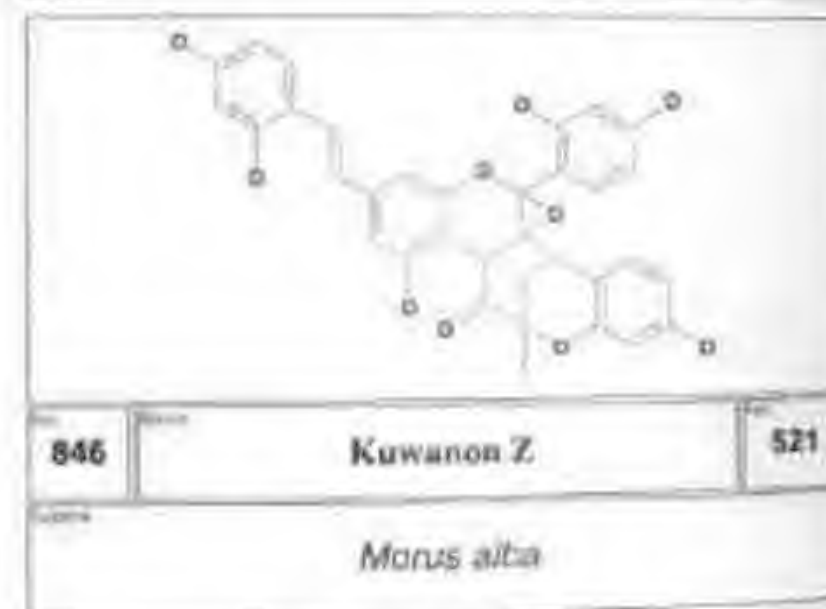
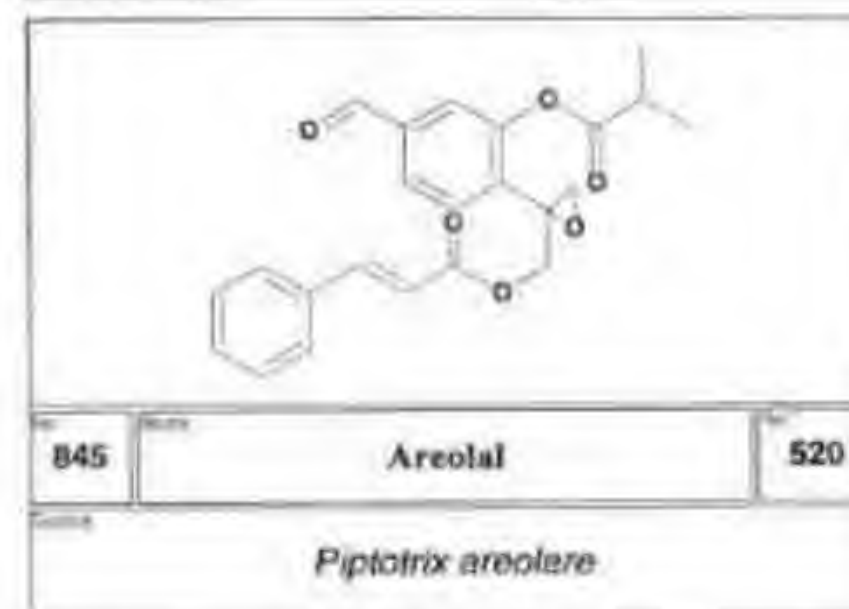
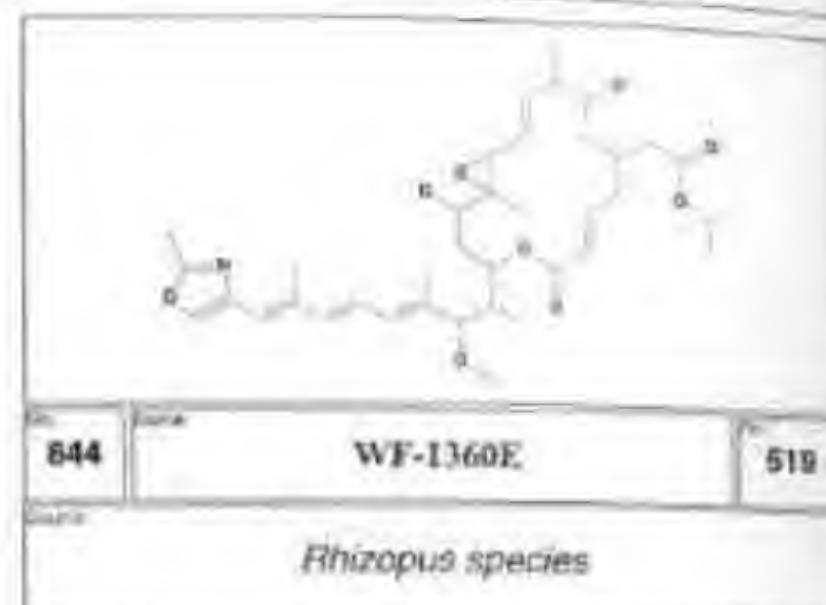
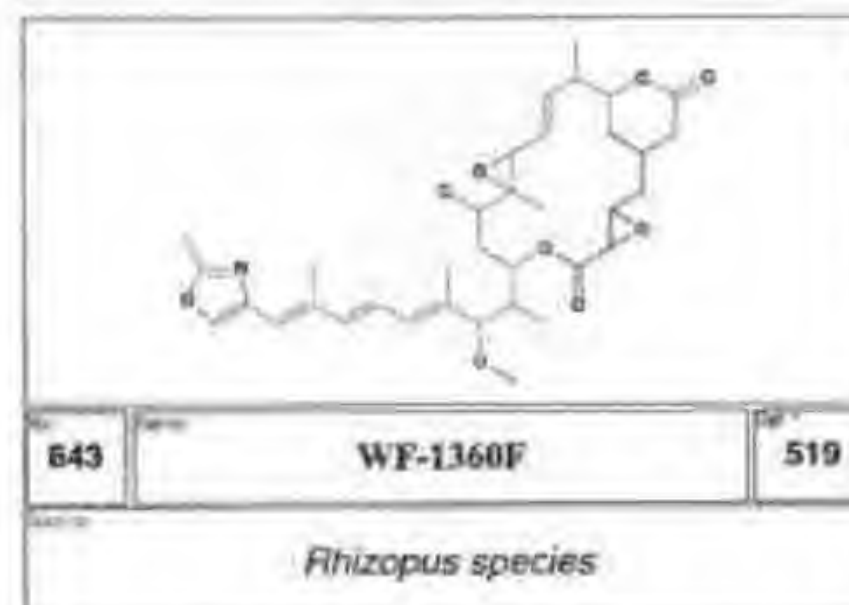
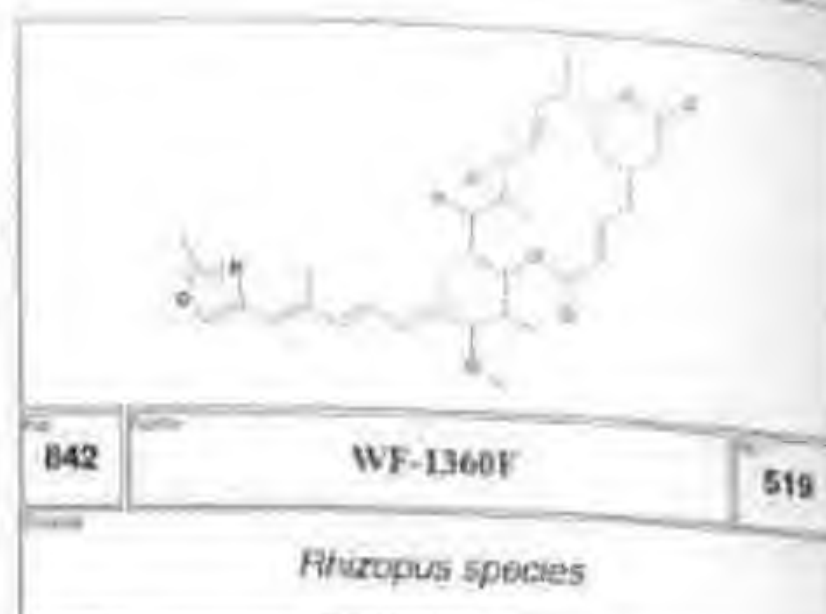
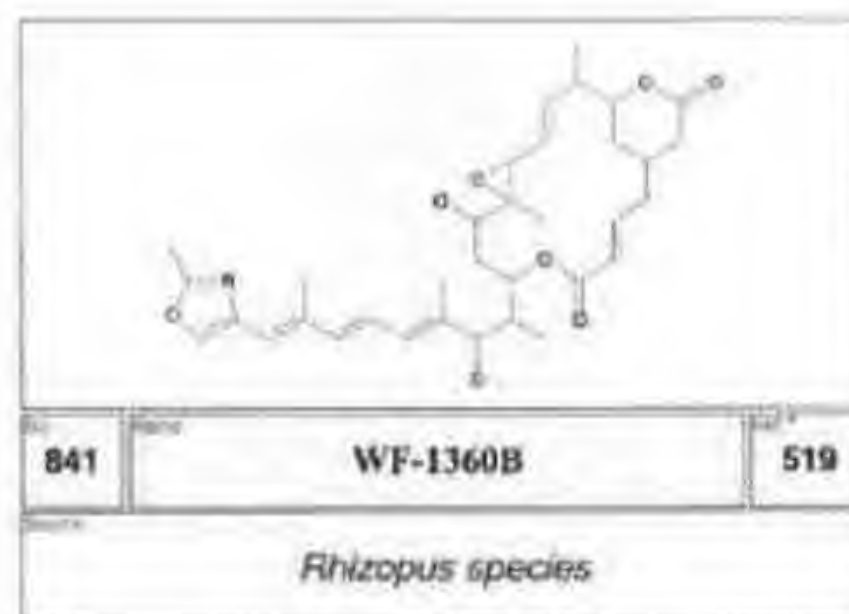
838 Teupyrin A 516

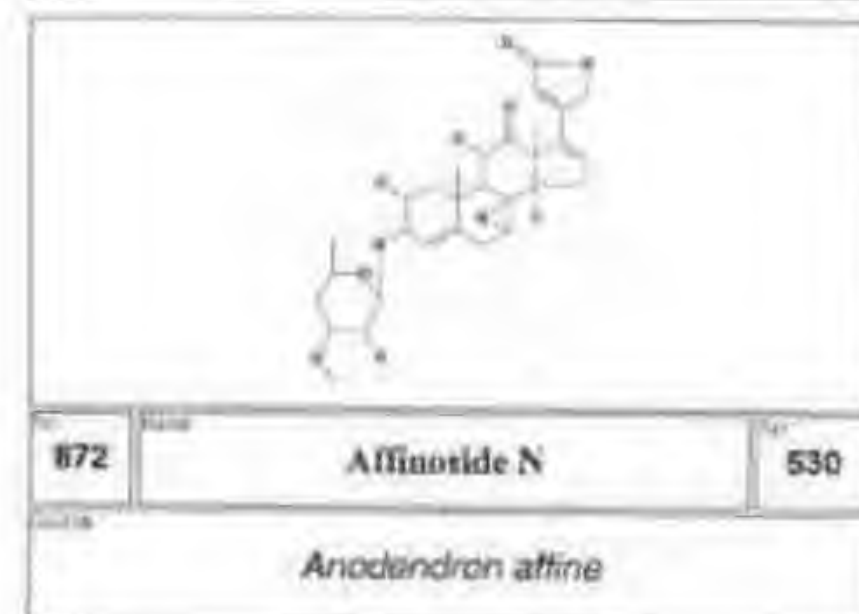
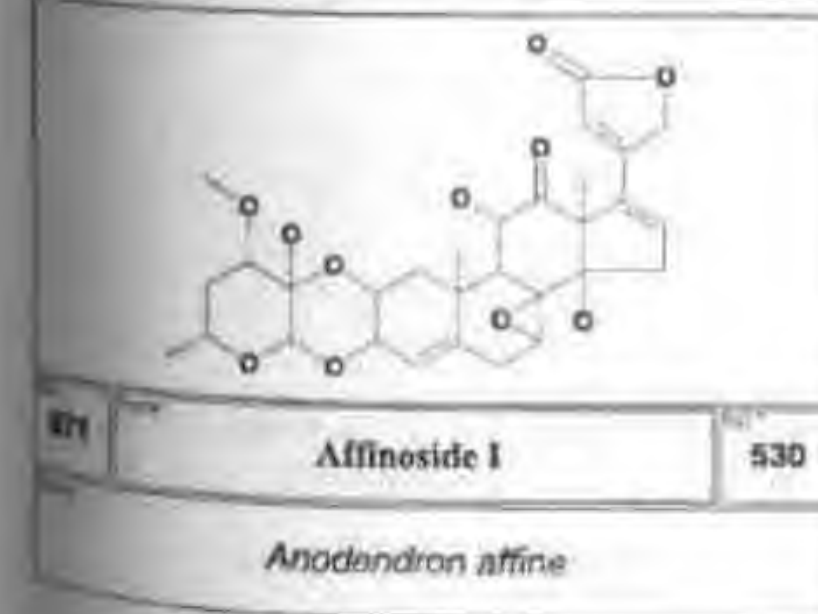
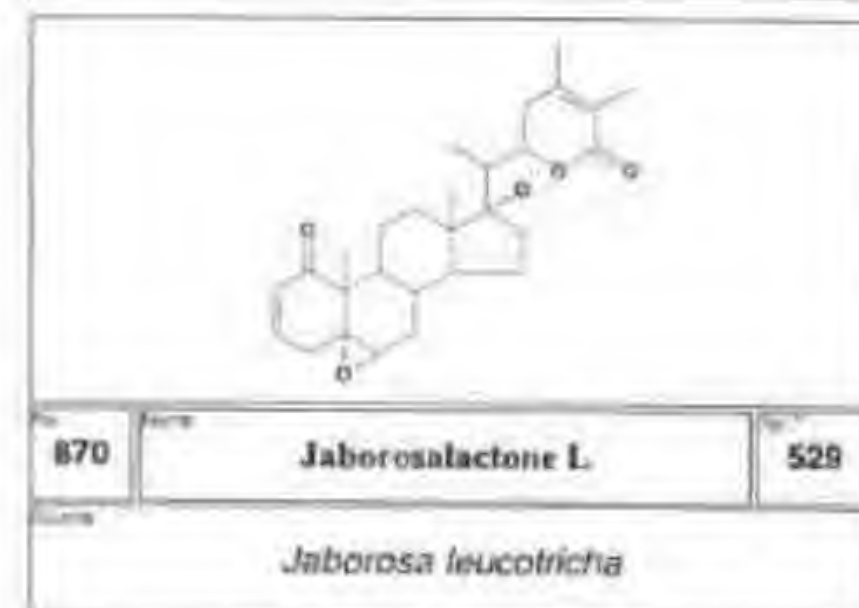
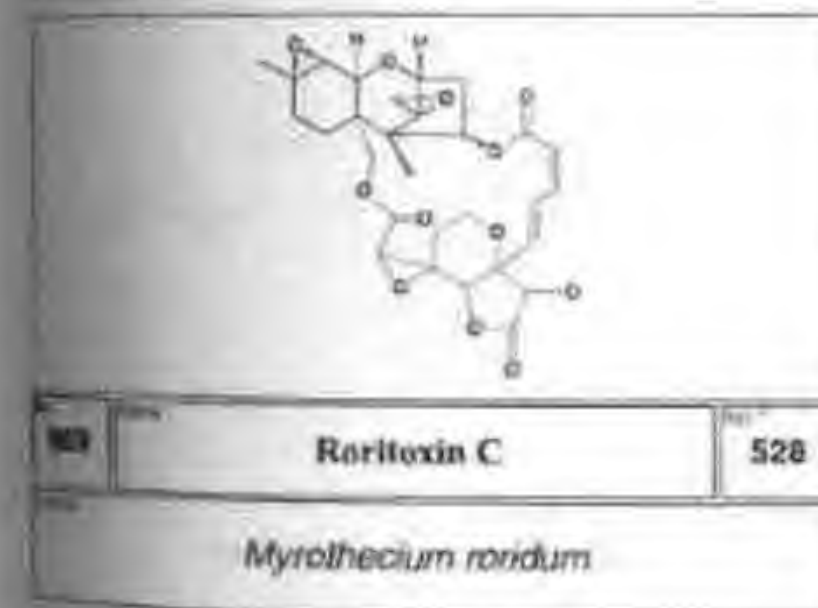
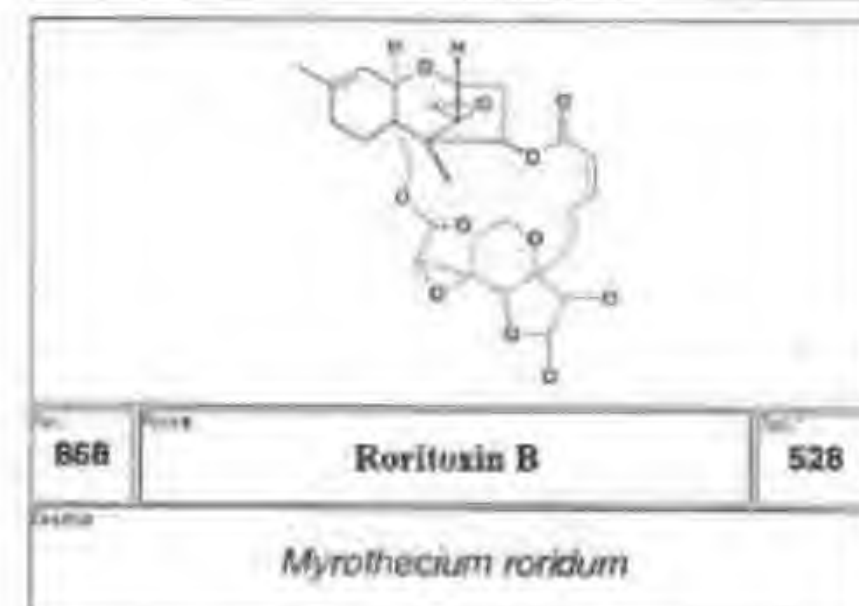
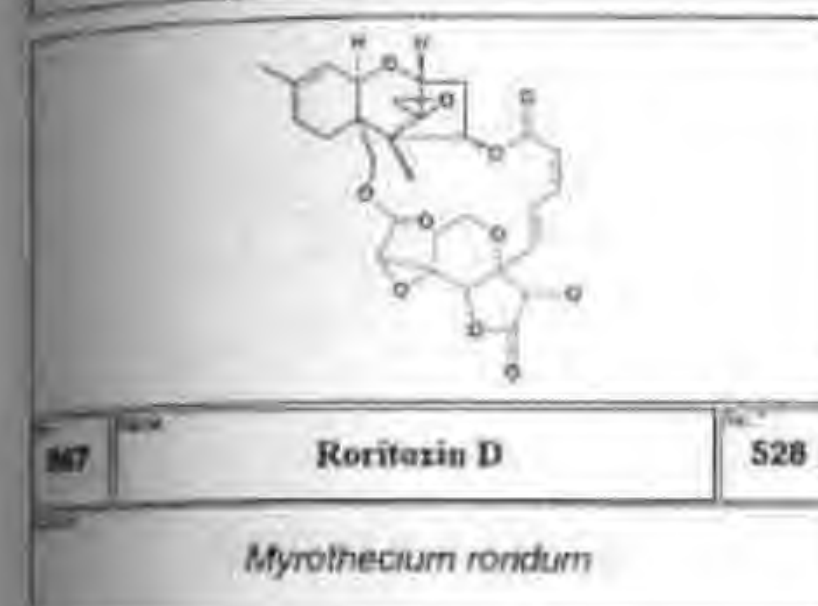
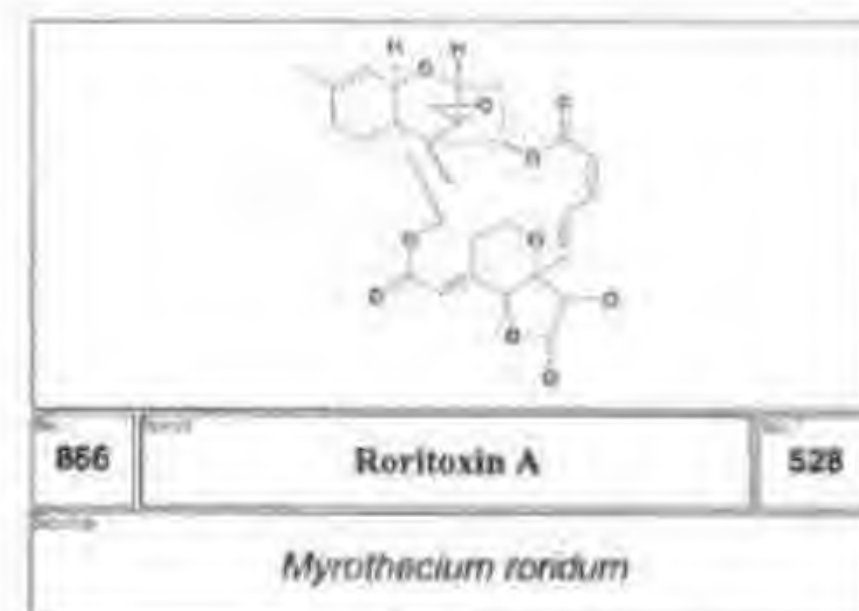
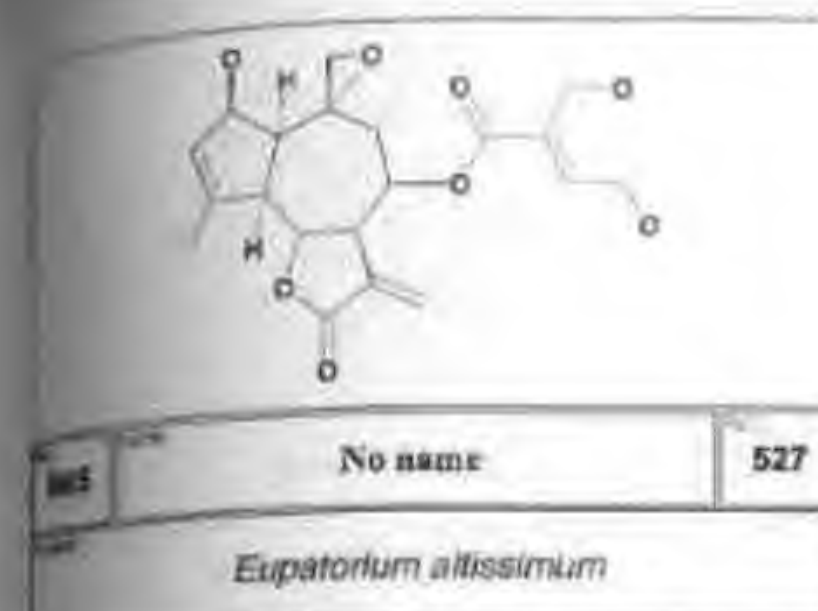
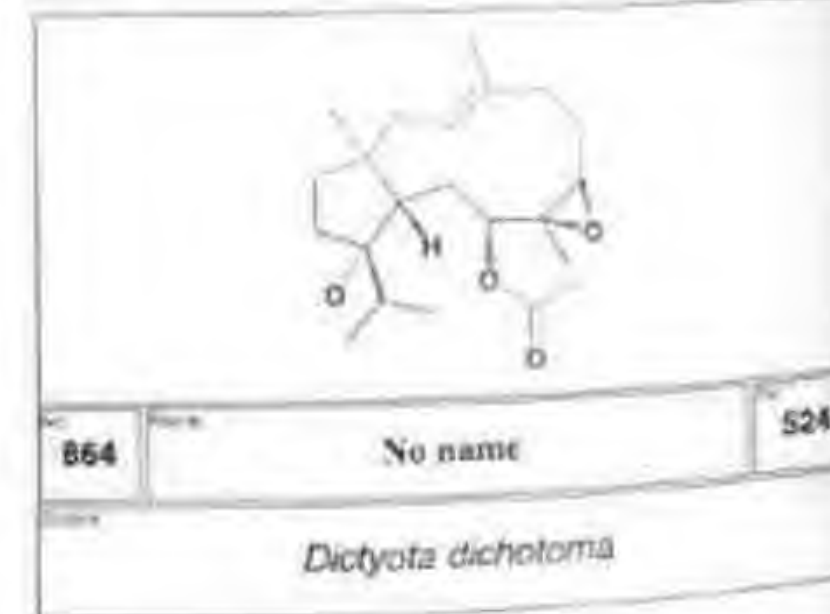
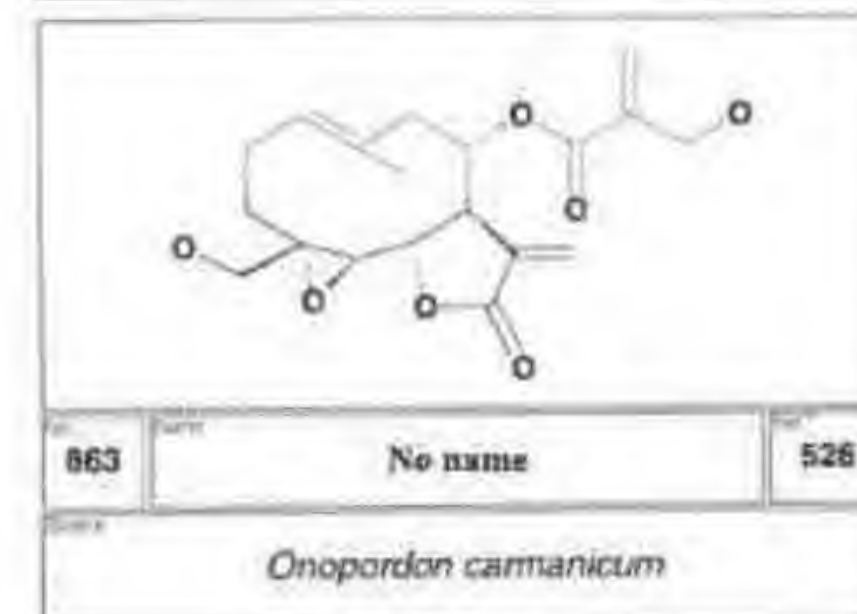
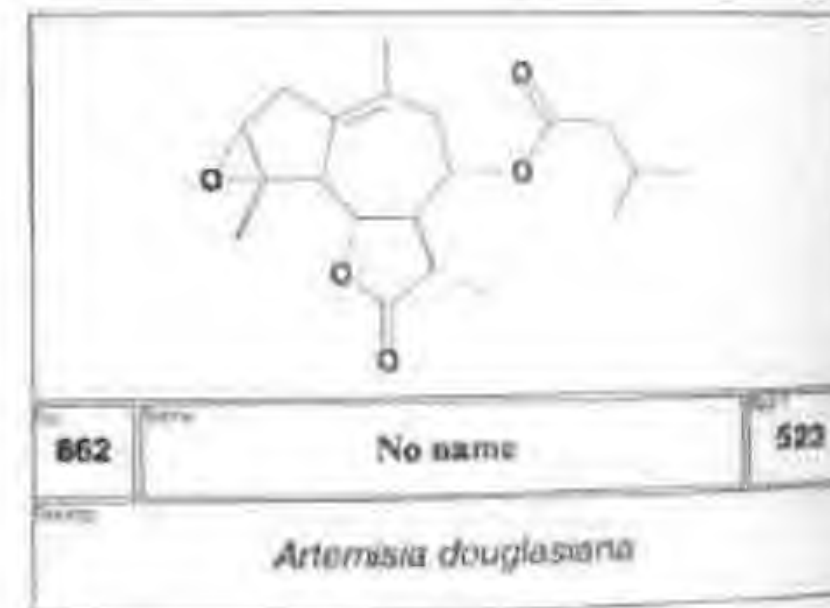
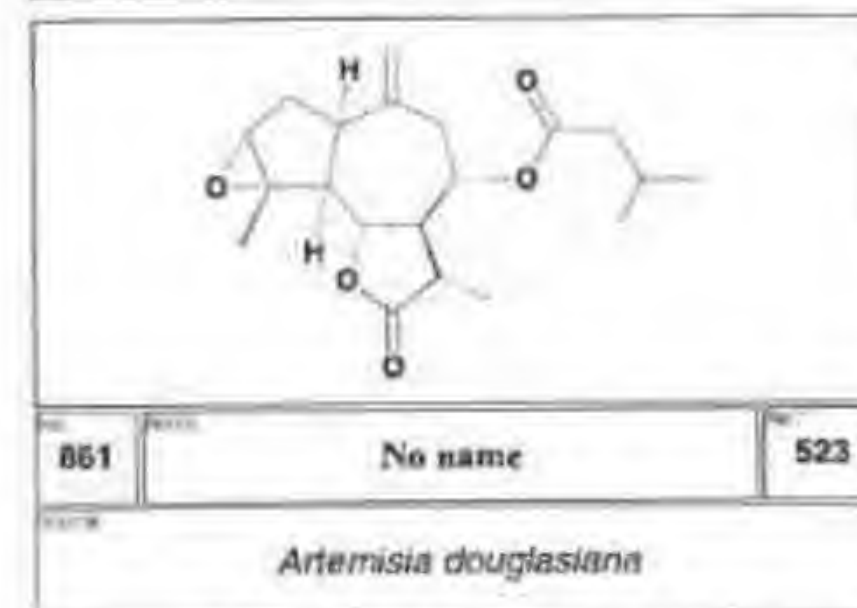
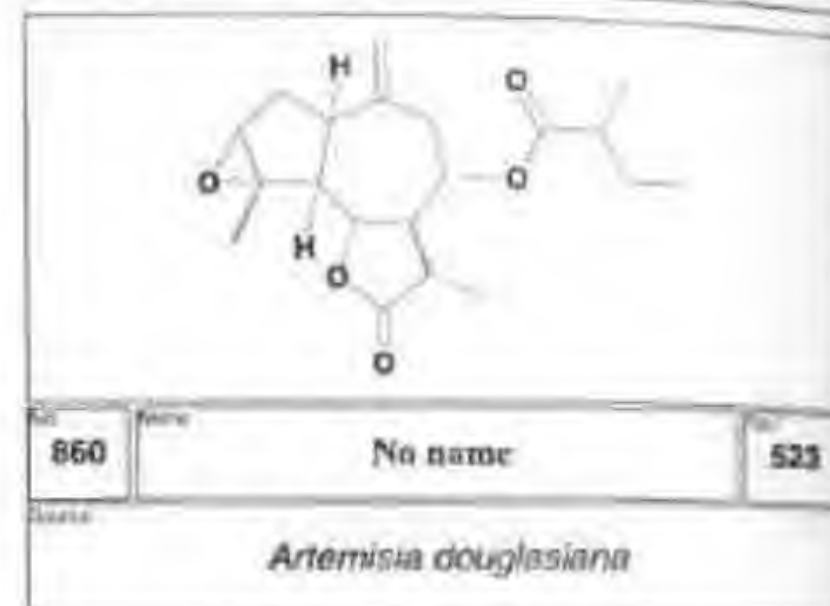
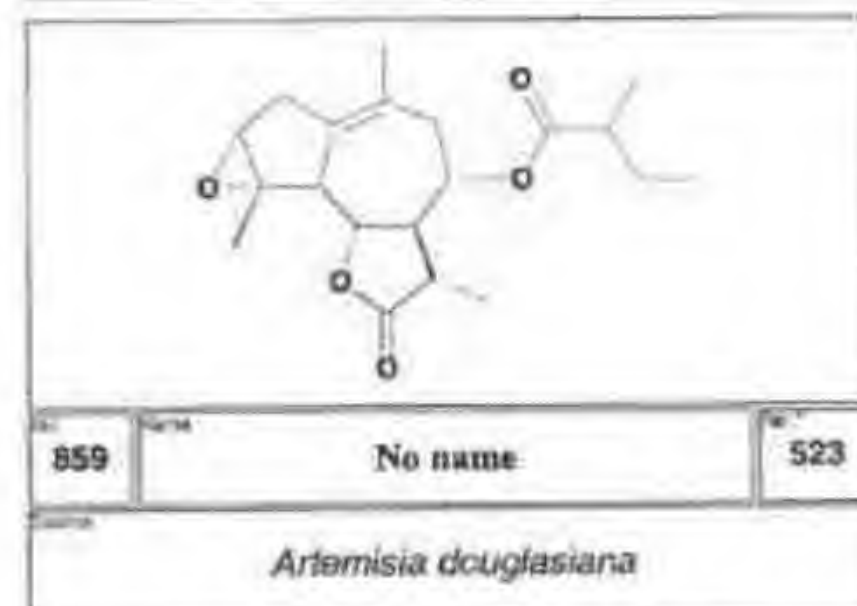
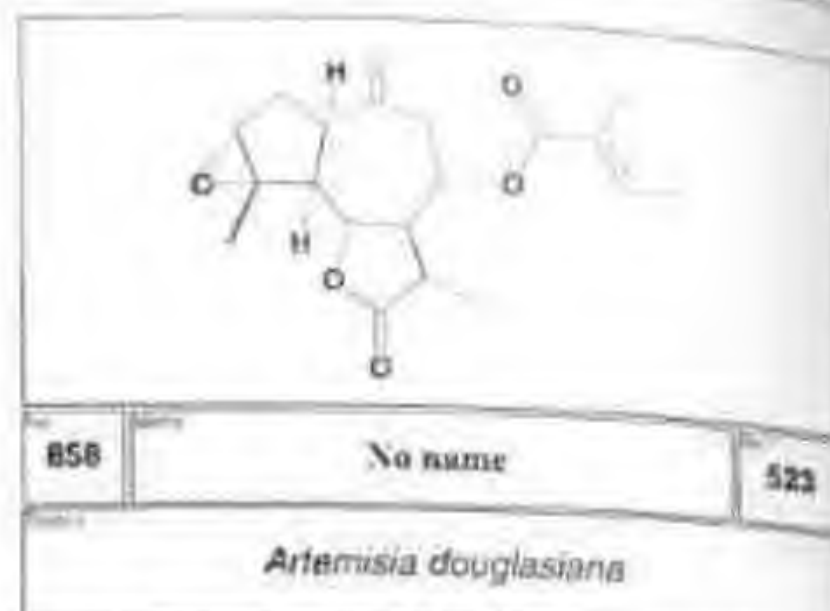
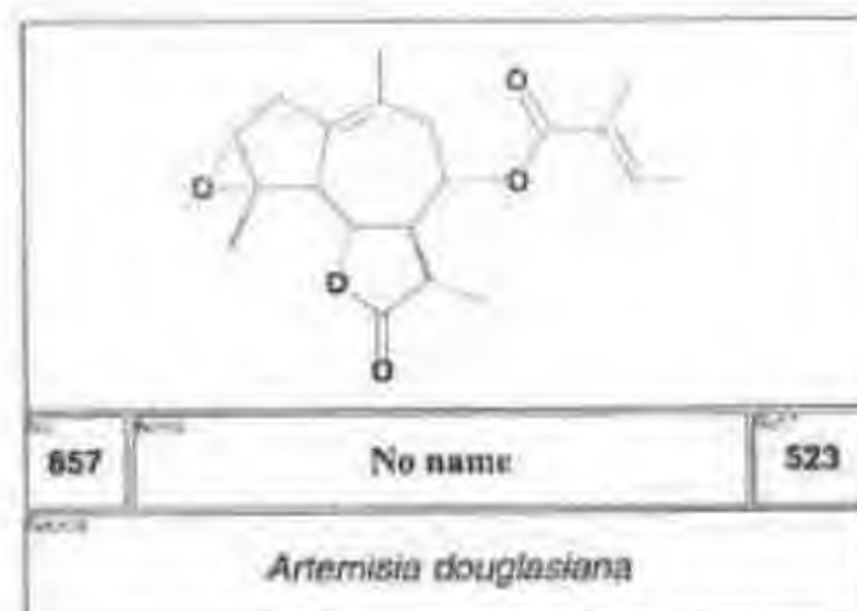
Teucrium pyrenaicum

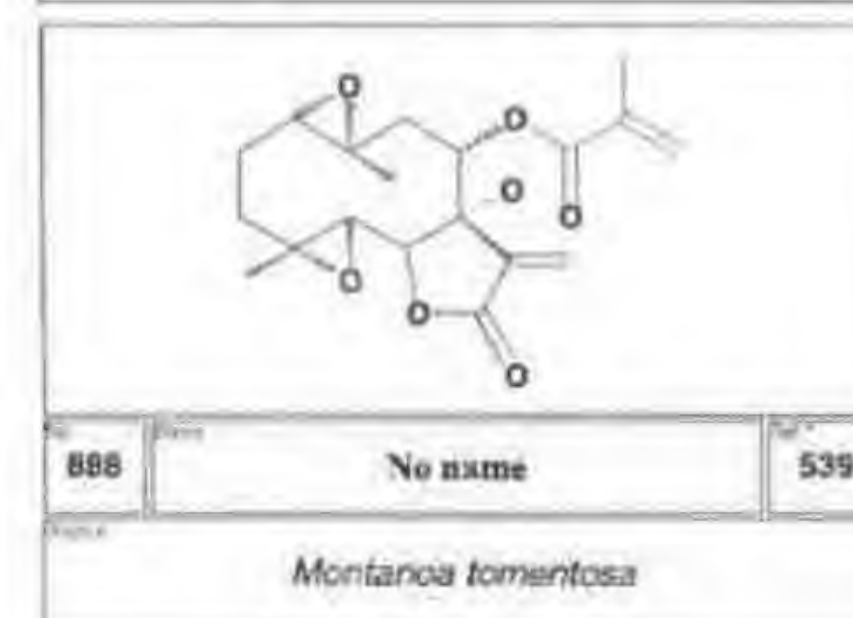
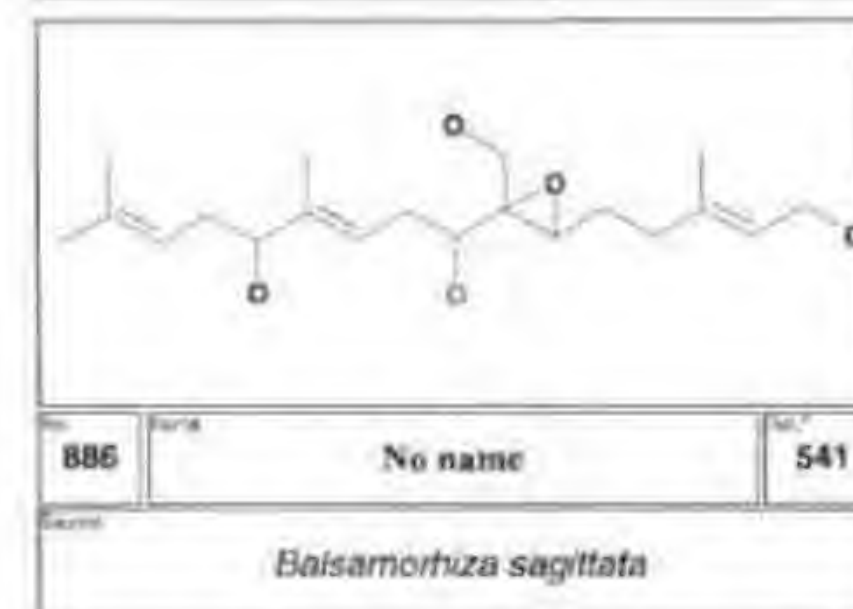
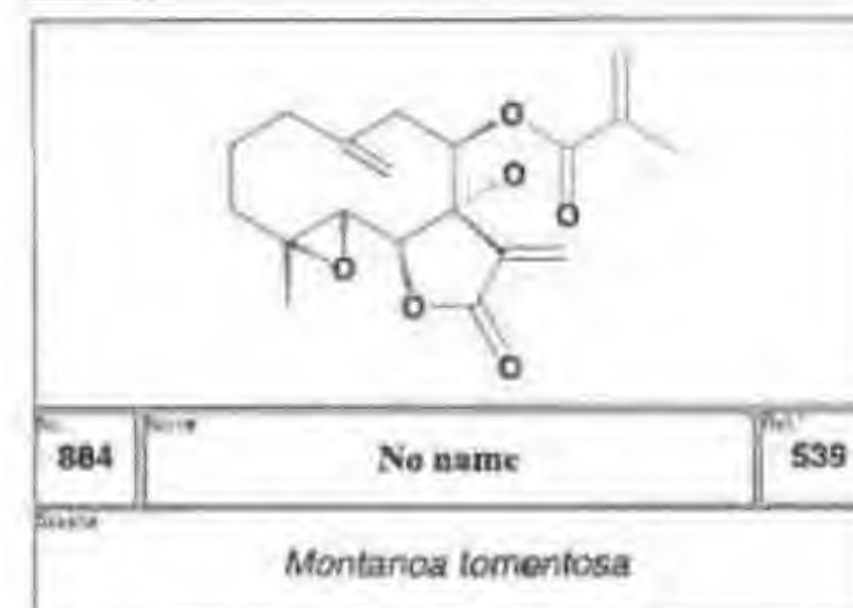
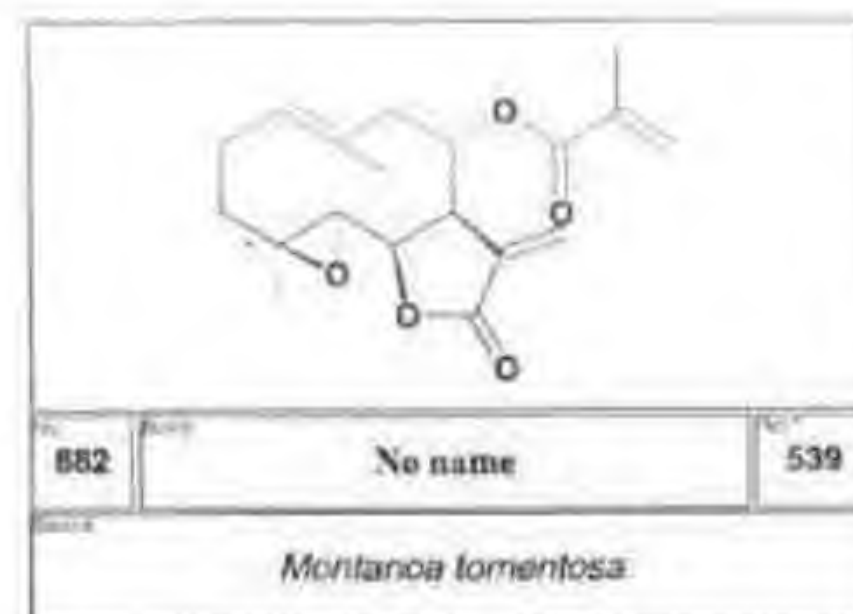
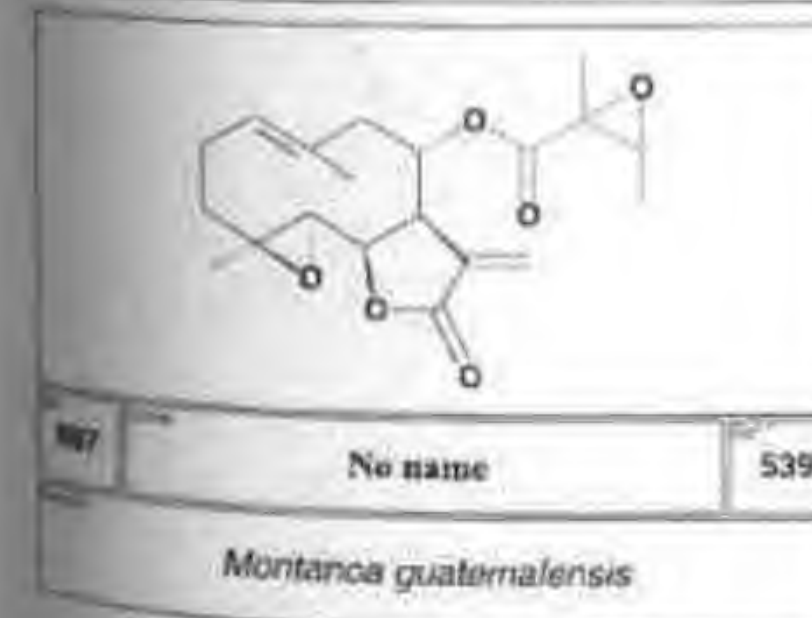
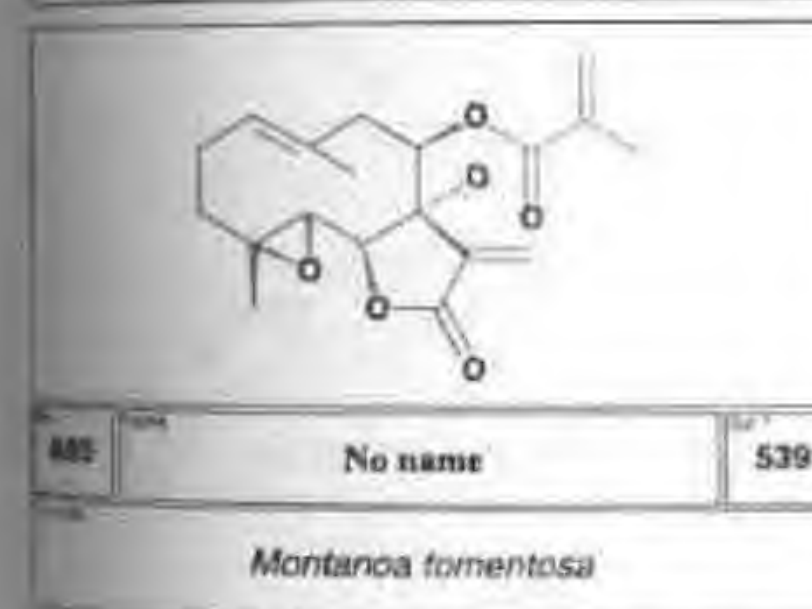
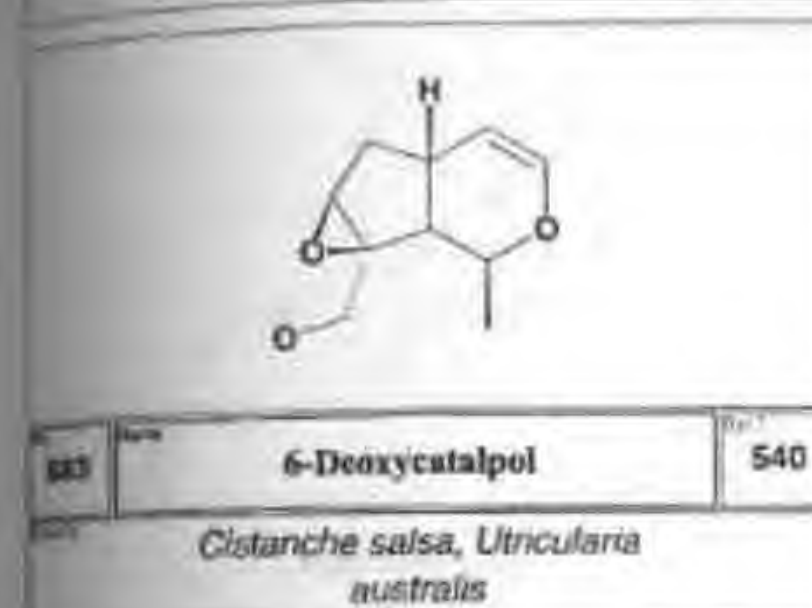
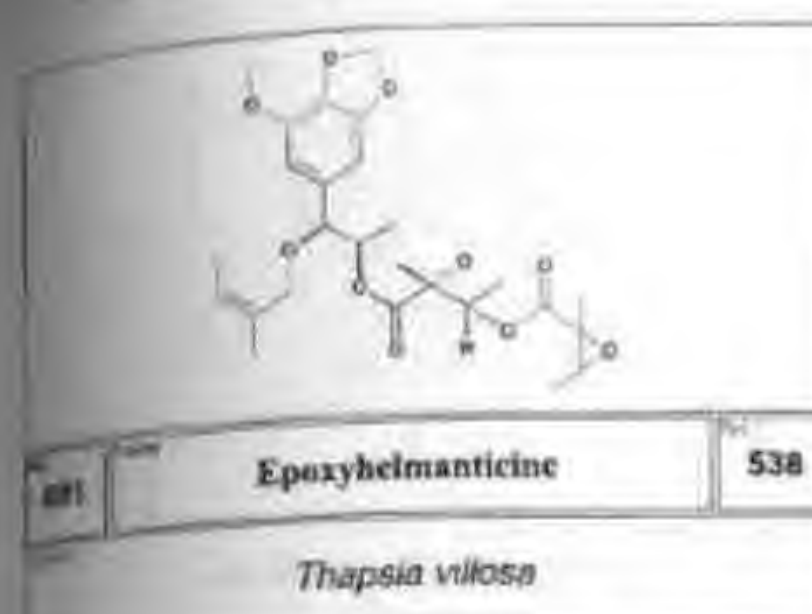
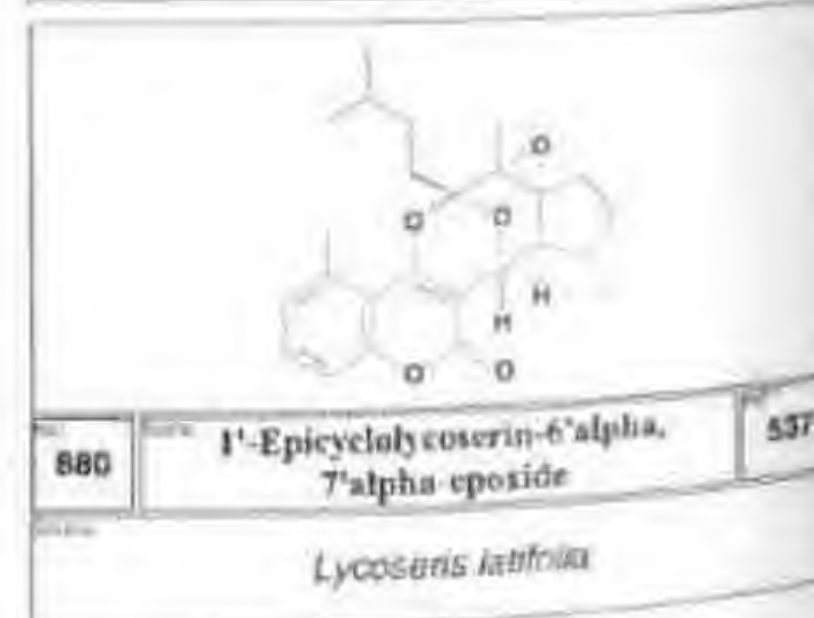
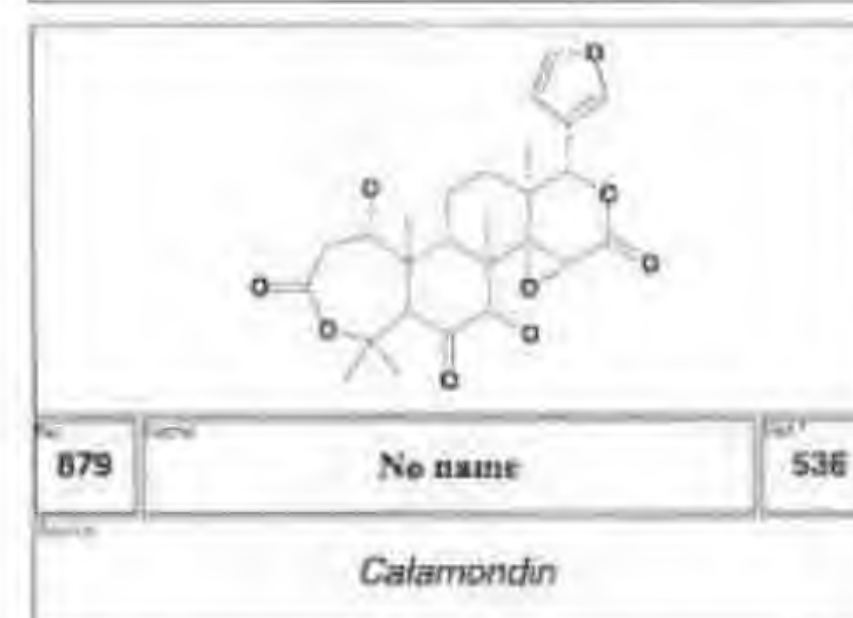
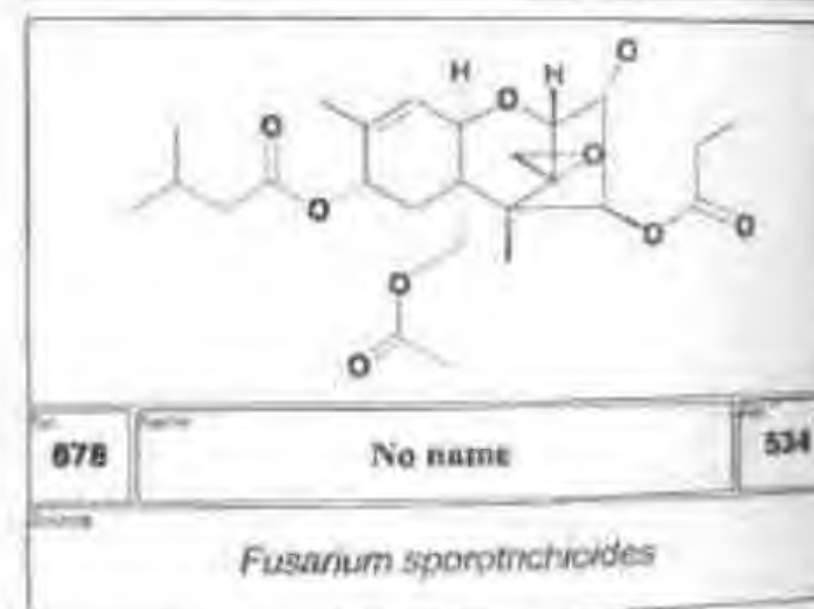
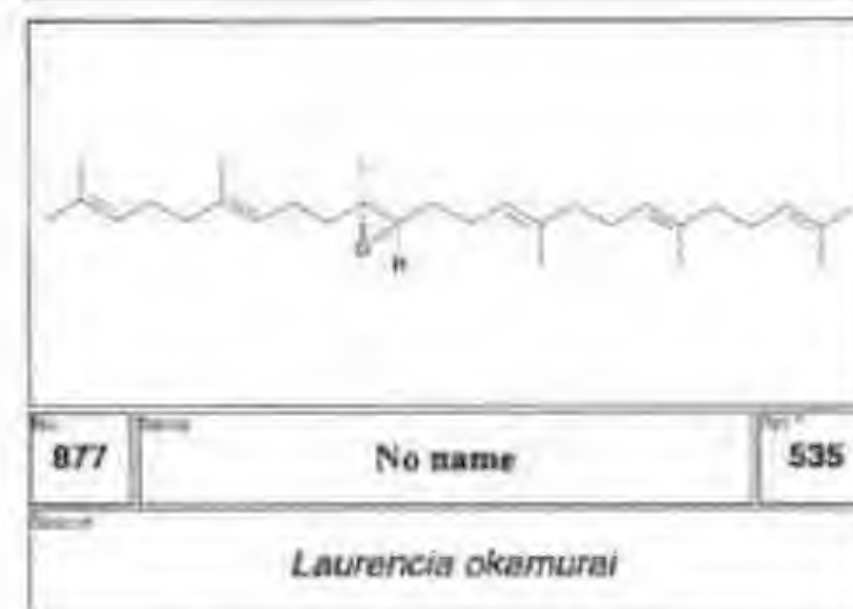
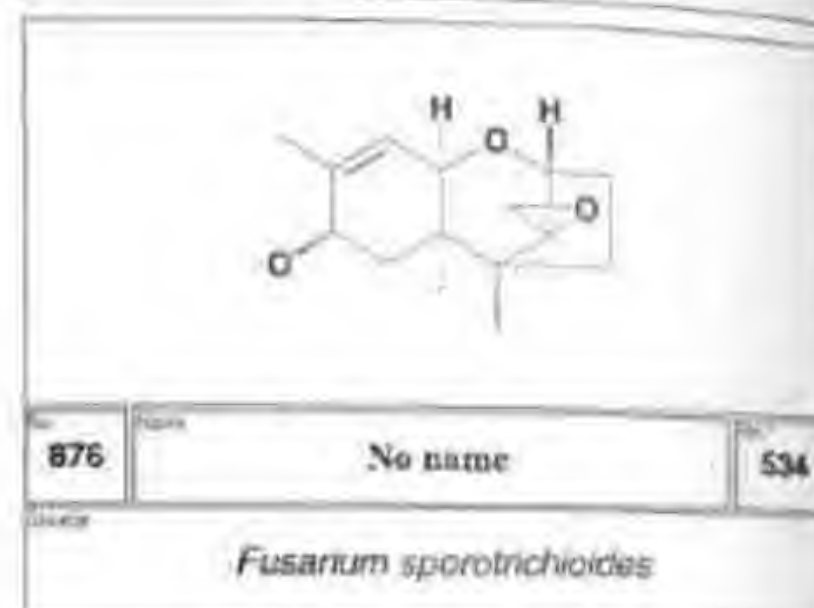
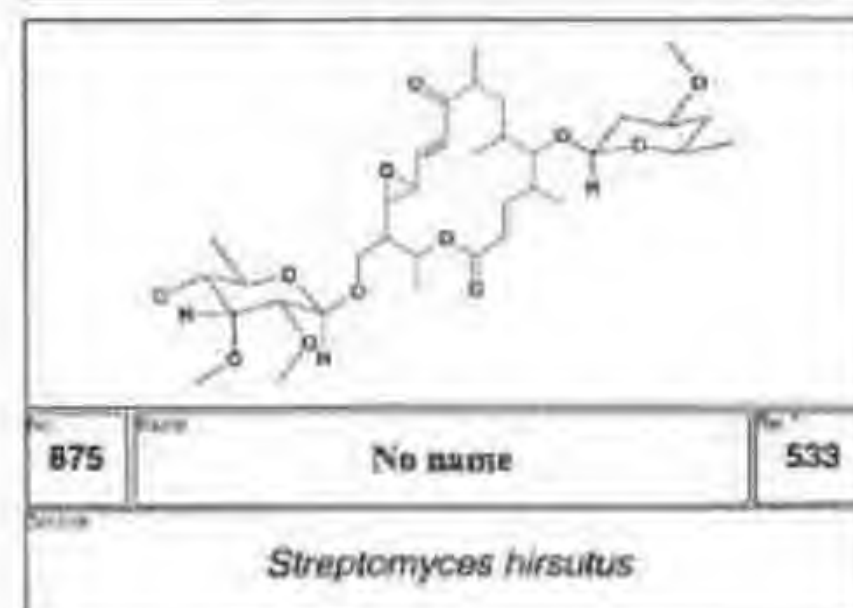
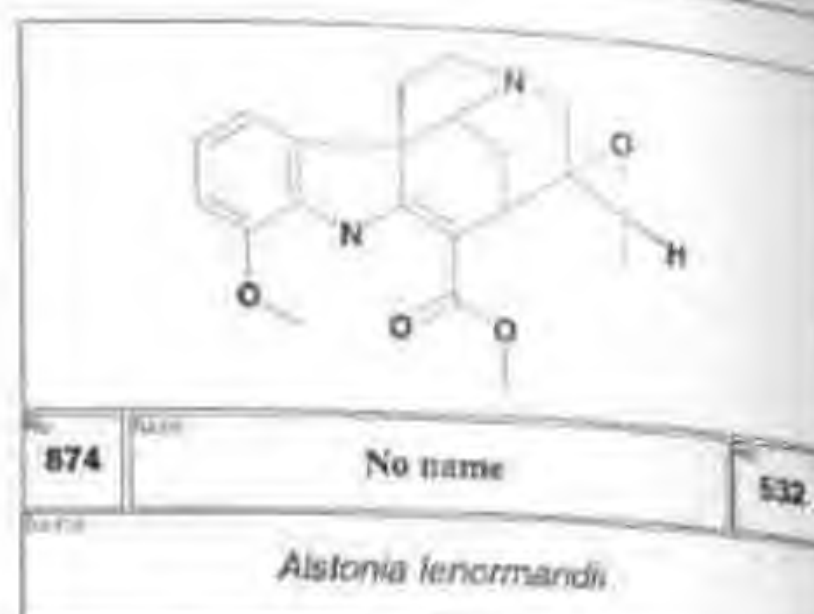
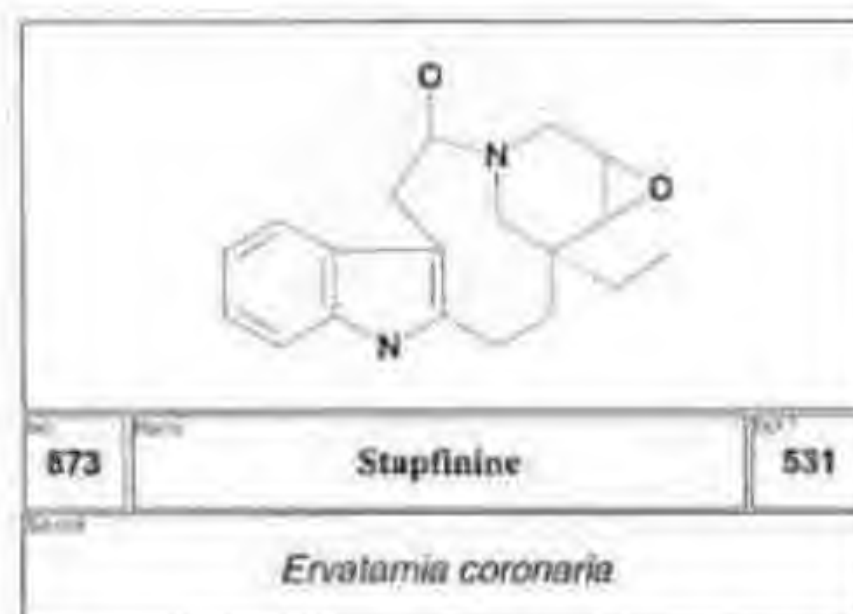


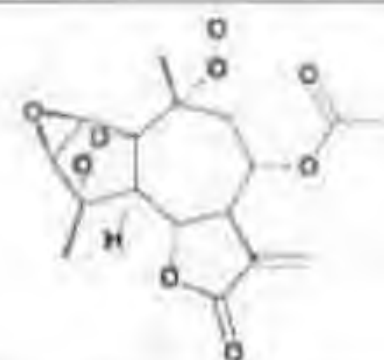
840 No name 517

Vernonia poskeana



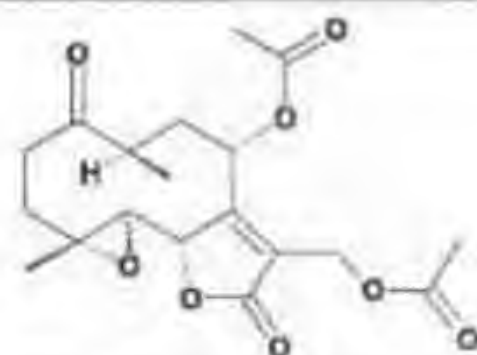






889 No name 542

Bishopanthus soliceps



891 Isovernofultanin 543

Vernonia fulva



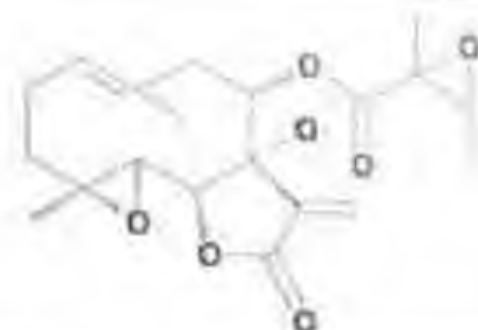
893 Zoupatanolide E 544

Montanoa tomentosa



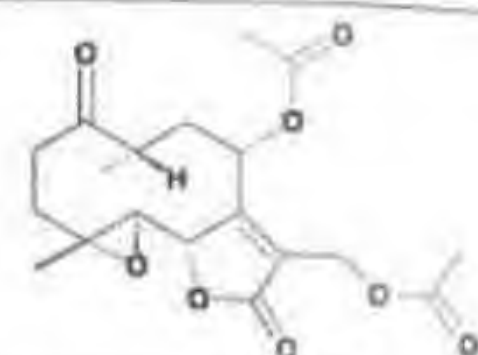
895 No name 541

Balsamorhiza sagittata



890 No name 539

Montanoa guatemalensis



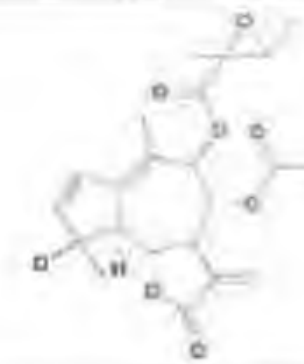
892 Vernofultanin 543

Vernonia fulva



894 No name 543

Vernonia fulva



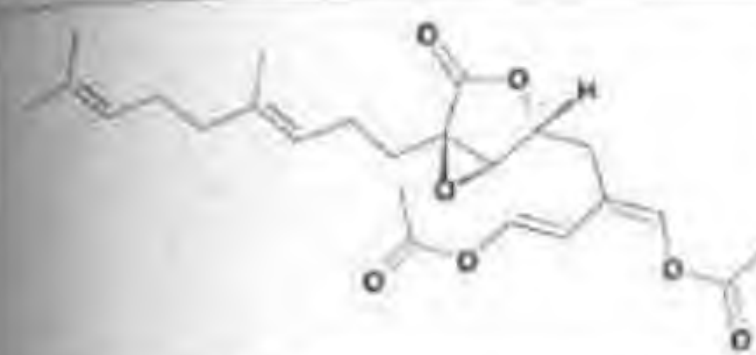
896 No name 541

Balsamorhiza sagittata



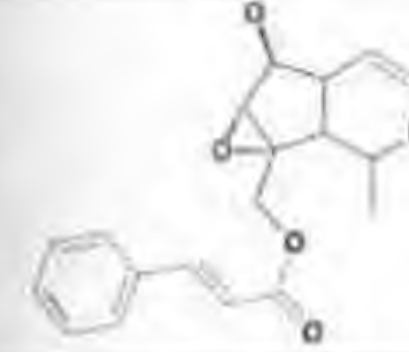
897 No name 541

Balsamorhiza sagittata



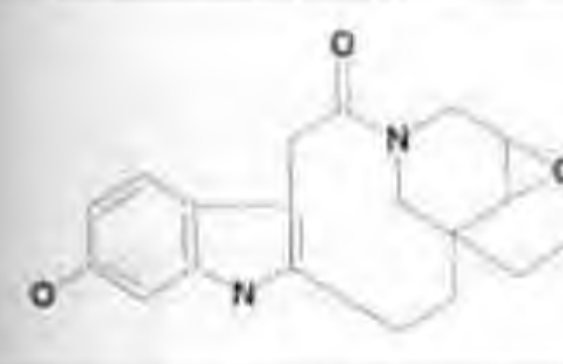
899 No name 545

Udotea argentea



901 10-(Z)-Cinnamoyl-catalpol 546

Pinguicula vulgaris



903 Ervatanine 548

Ervatamia coronaria



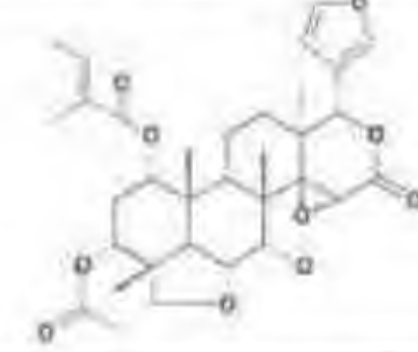
898 No name 541

Balsamorhiza sagittata



900 No name 541

Balsamorhiza sagittata



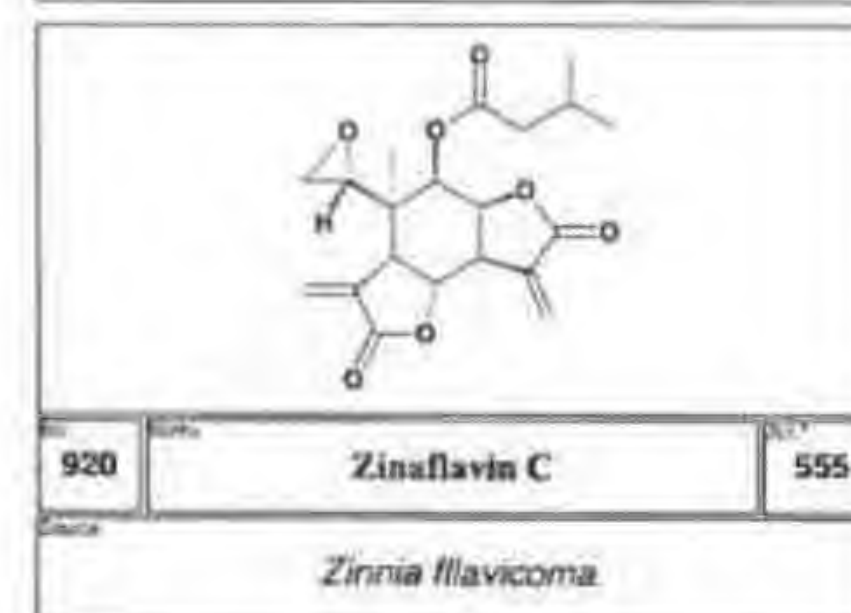
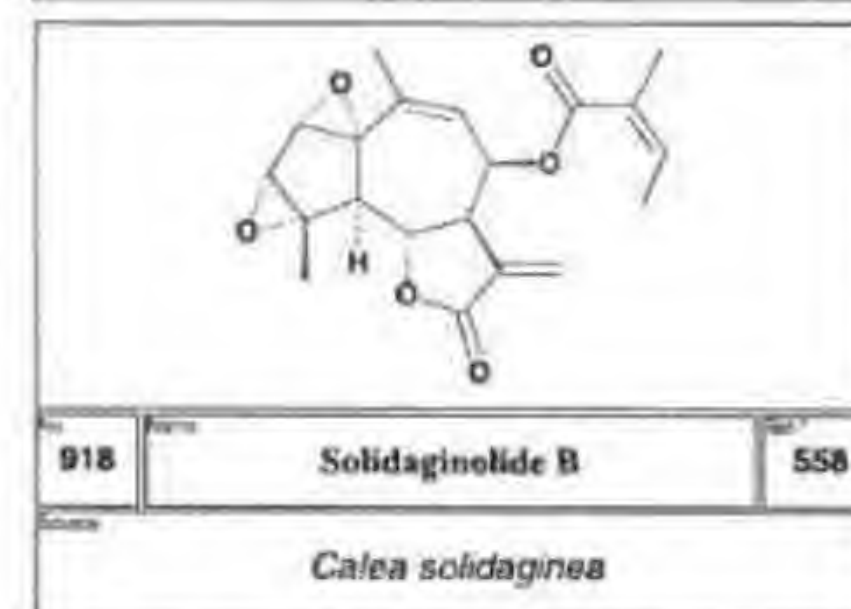
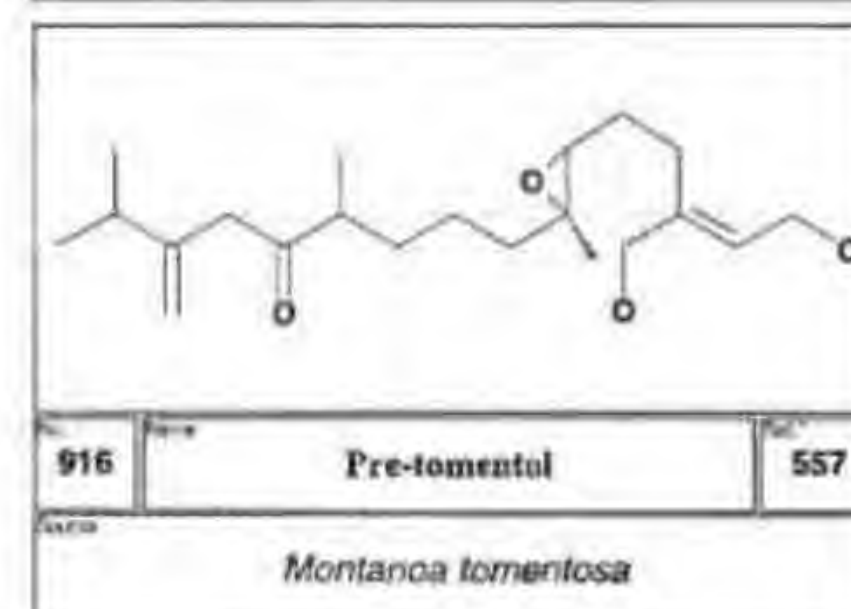
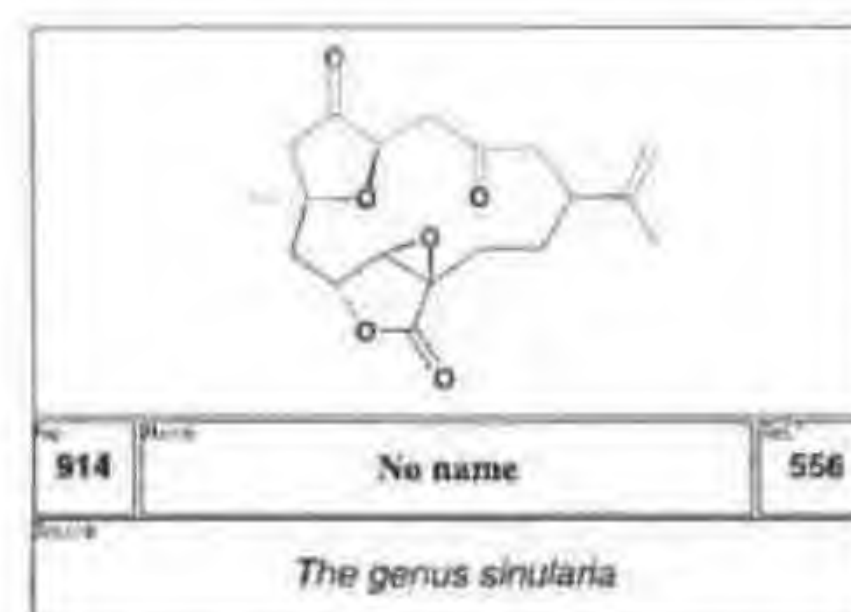
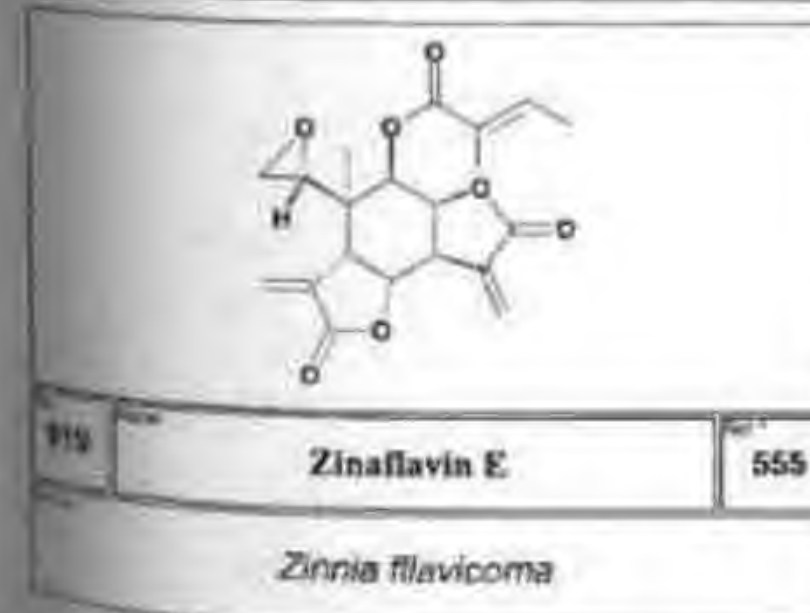
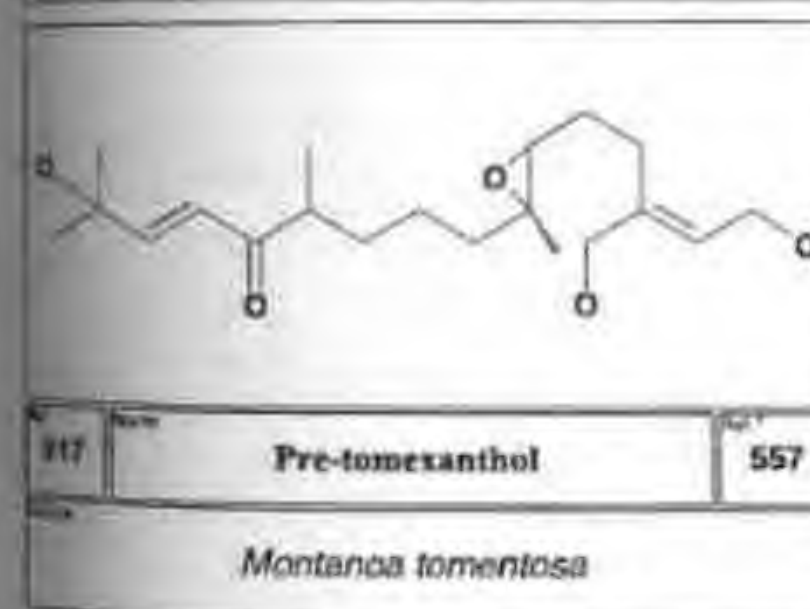
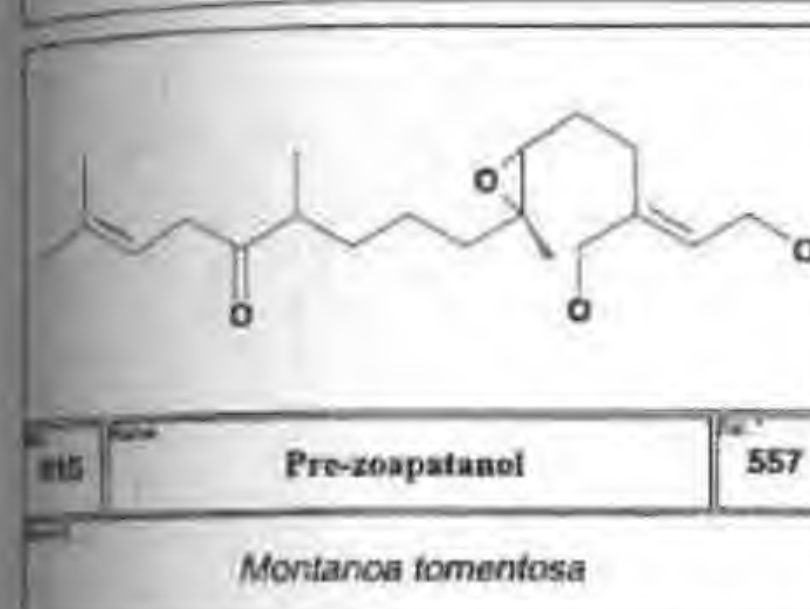
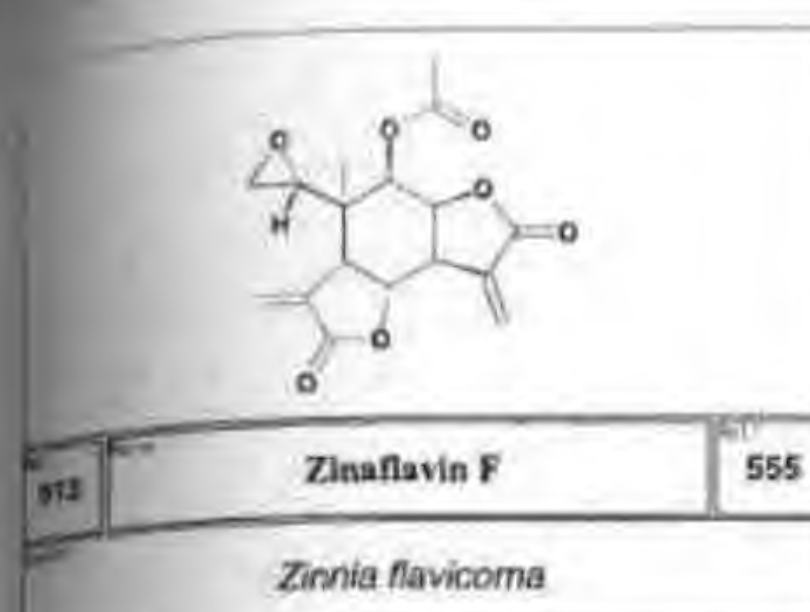
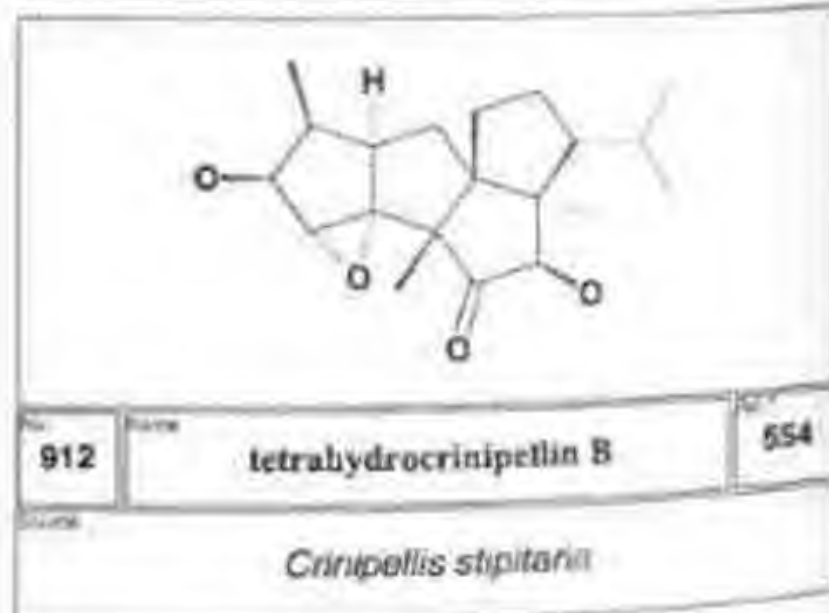
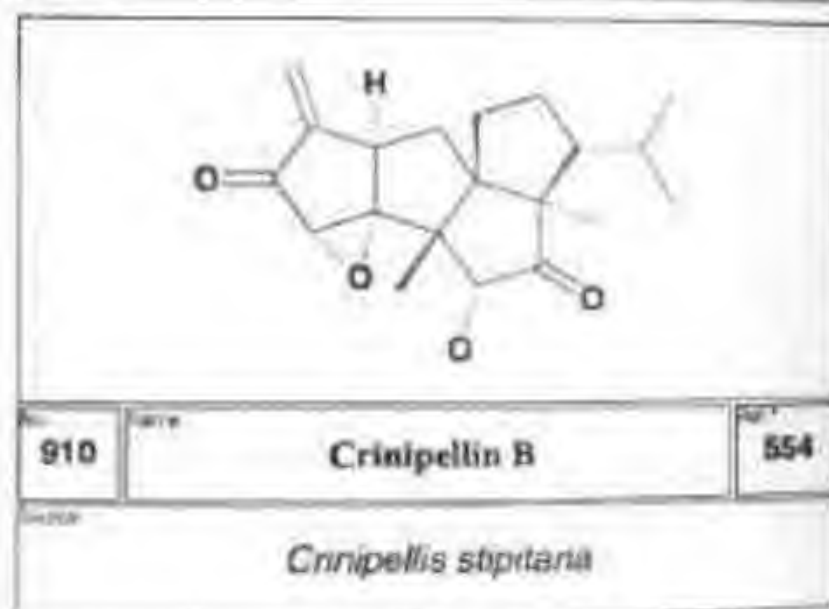
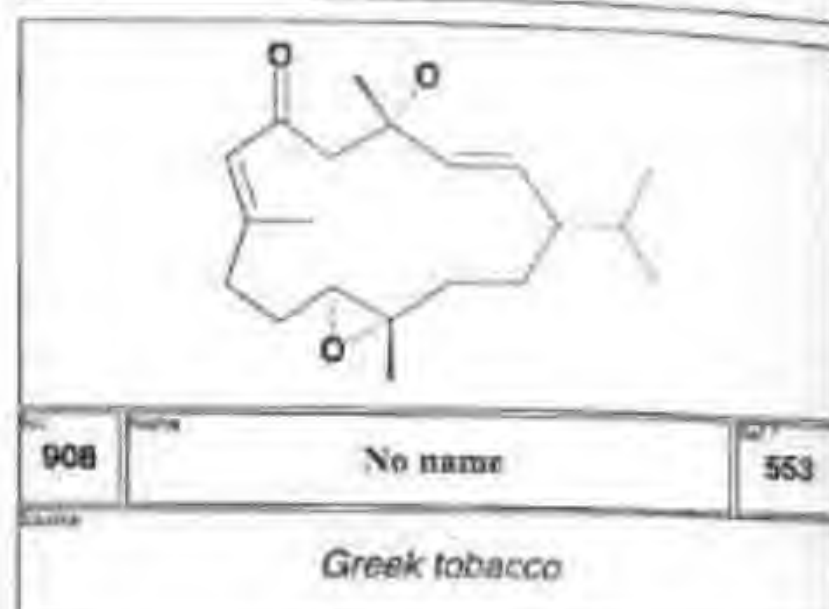
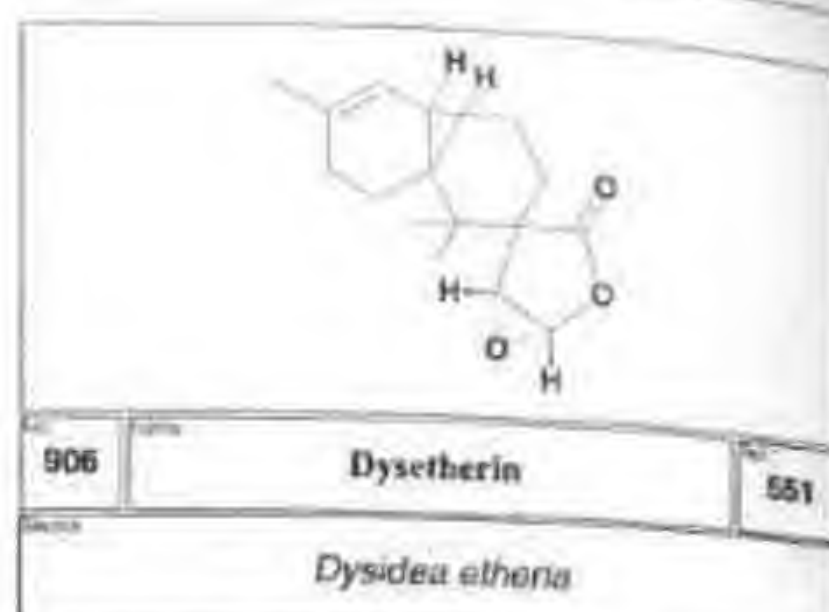
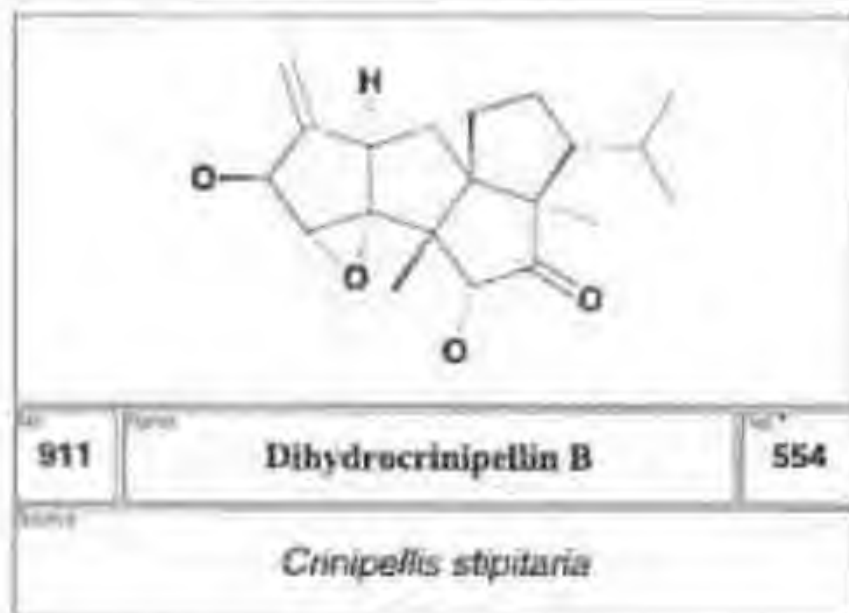
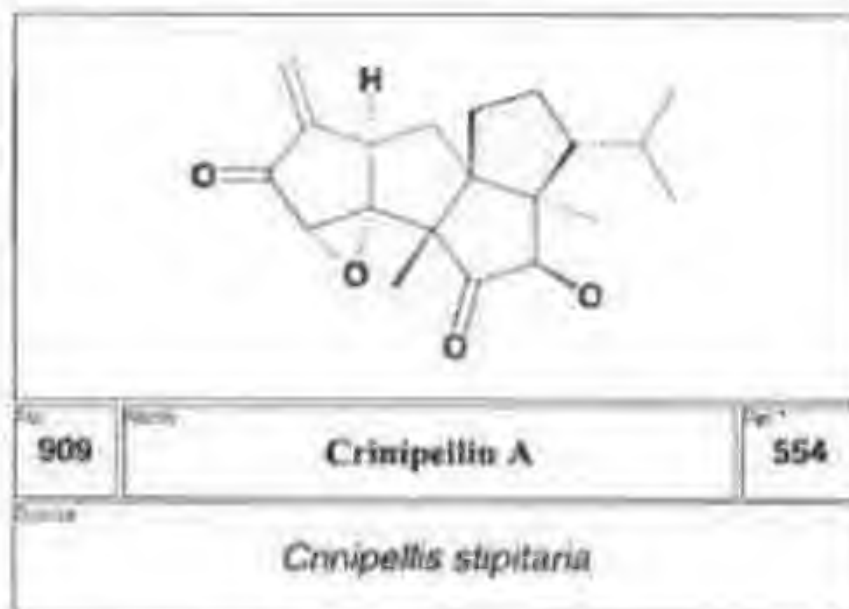
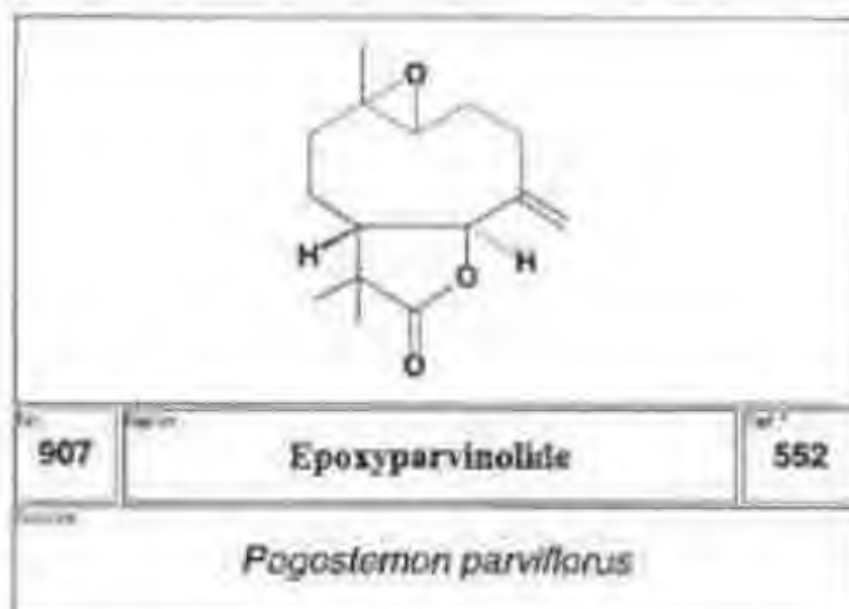
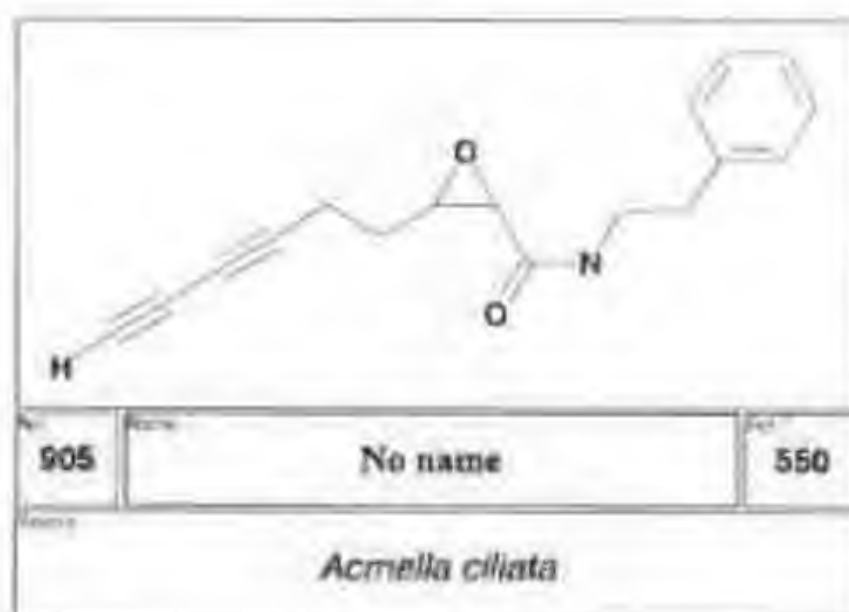
902 Piscidofuran 547

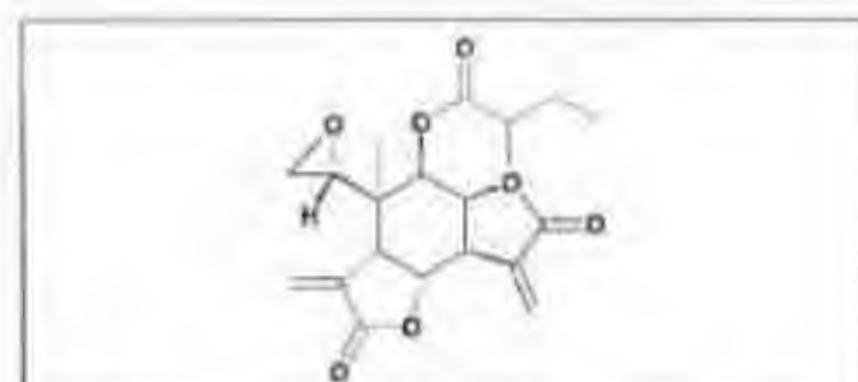
Walsura piscidia



904 3'-O-Decarbamoyltirumamycin 549

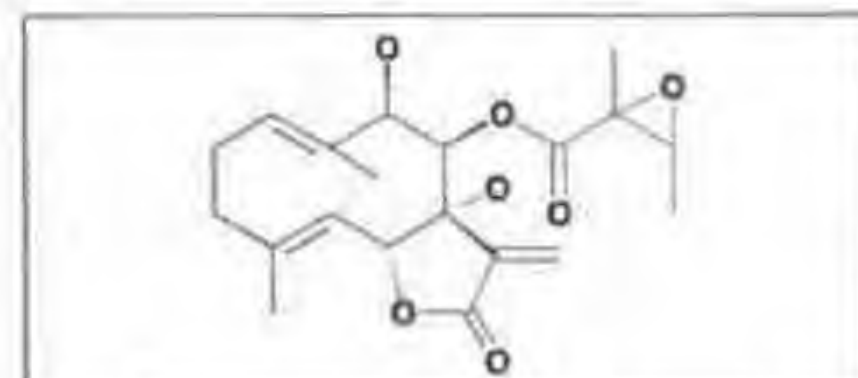
Streptomyces subliavus





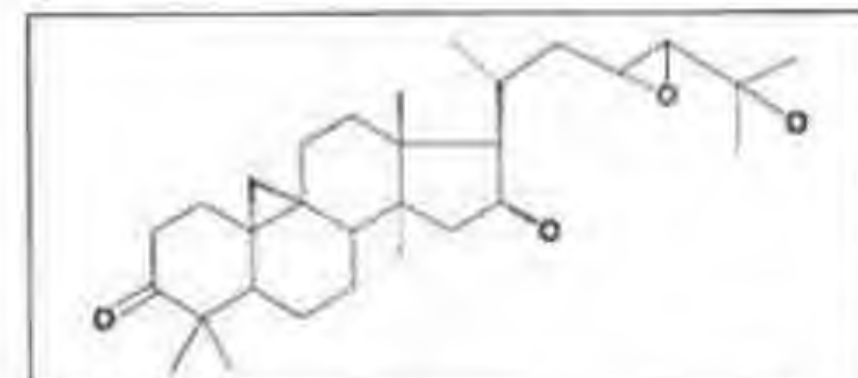
921 Zinaflavin D 555

Zinnia flavicoma



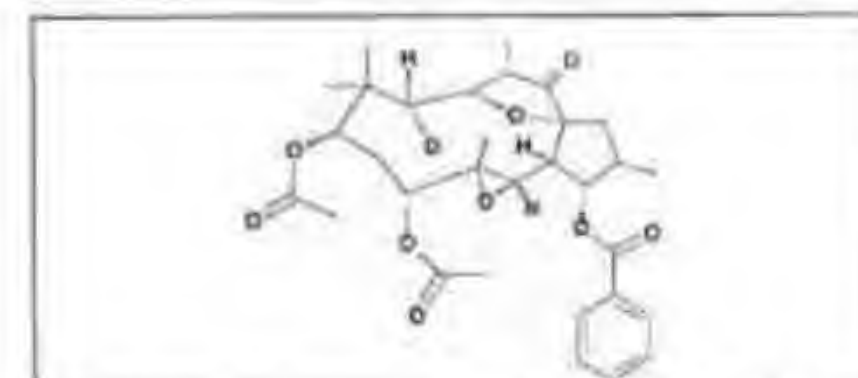
923 No name 559

Trichogonia salviaefolia



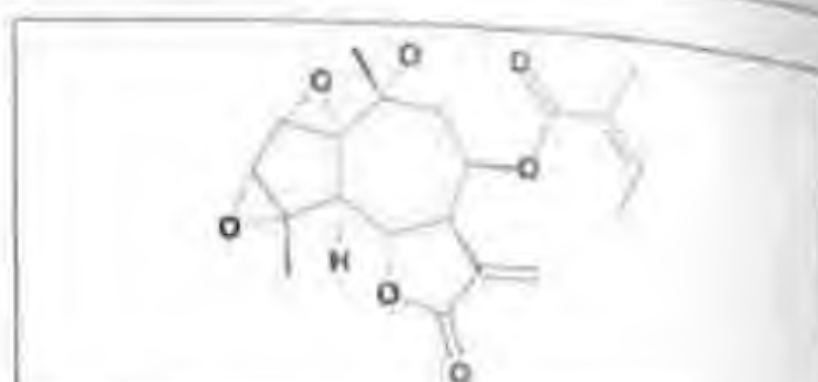
925 No name 561

Lindheimera texana



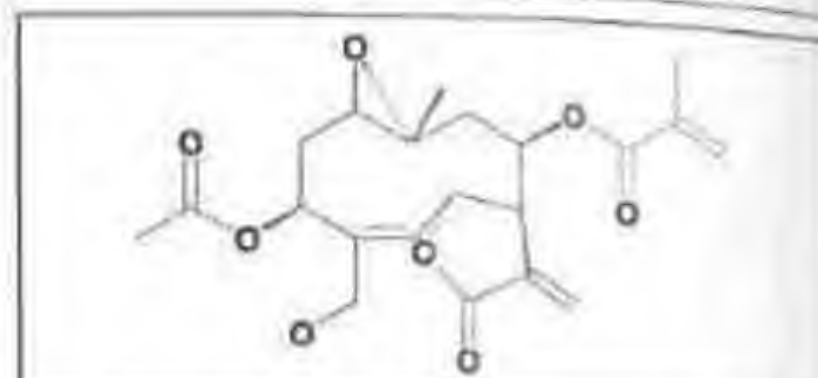
927 Euphobelin E 562

Euphorbia helioscopia



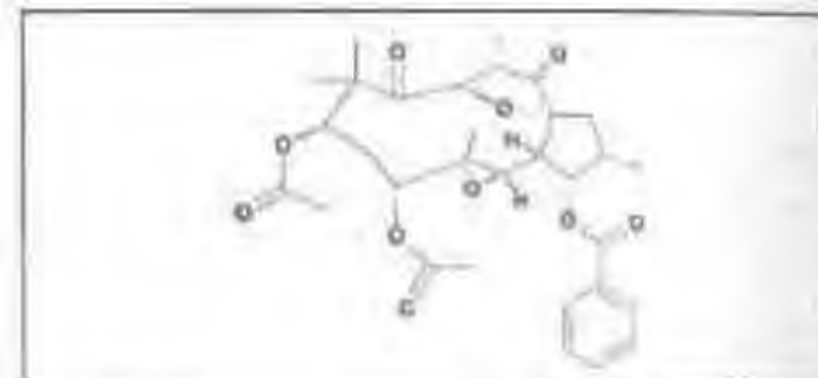
922 Solidaginolide A 558

Calea solidaginea



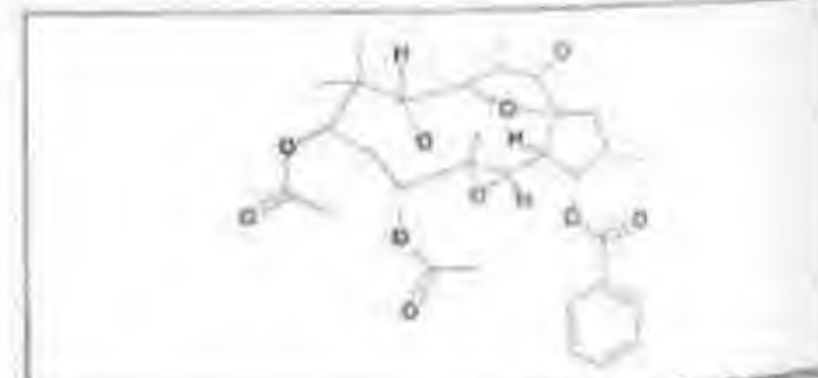
924 No name 560

Viguiera linearis



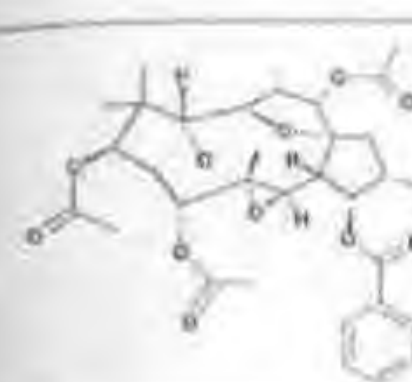
926 Euphobelin D 562

Euphorbia helioscopia



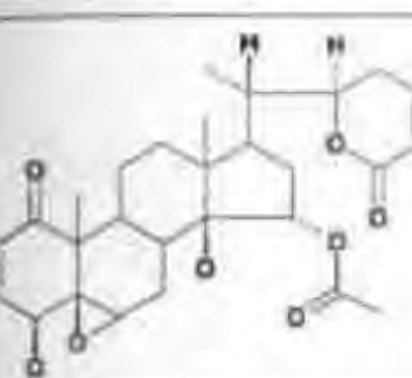
928 Euphobelin B 562

Euphorbia helioscopia



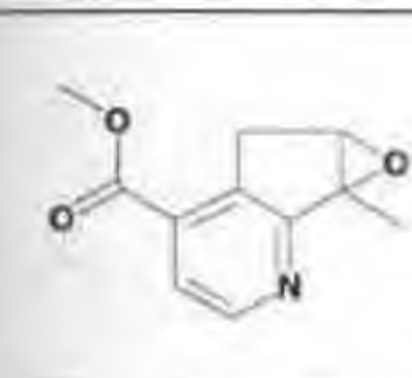
929 Euphobelin A 562

Euphorbia helioscopia



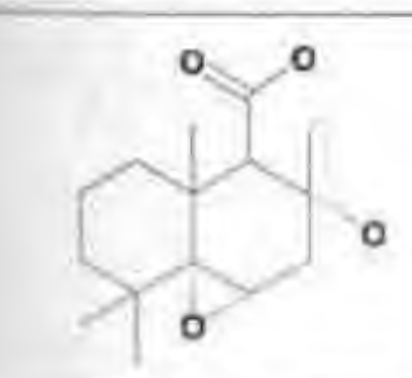
931 Physapubenolide 563

Physalis pubescens



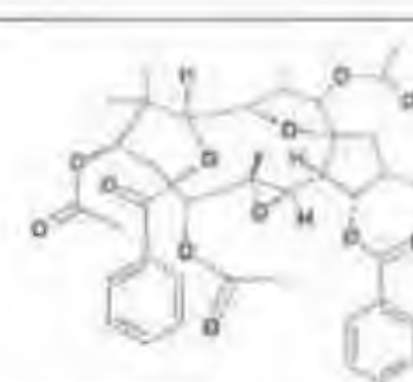
933 6,7-Epoxyracemigerine 564

Scaevola racemigera



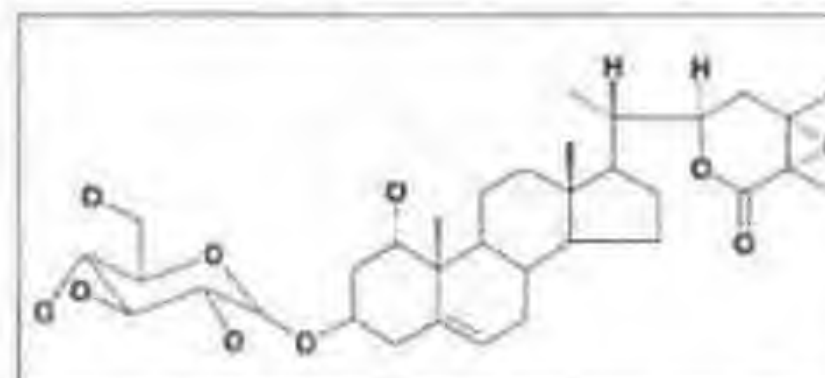
935 (+)-Altioxin A 566

Phytotoxic activity



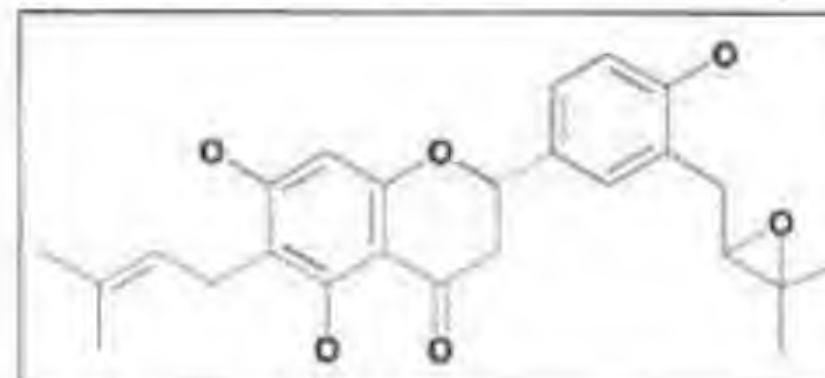
930 Euphobelin C 562

Euphorbia helioscopia



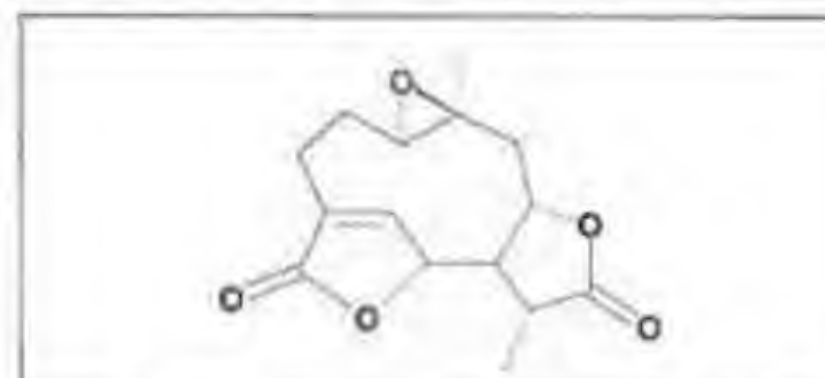
932 Pubescenin 563

Physalis pubescens



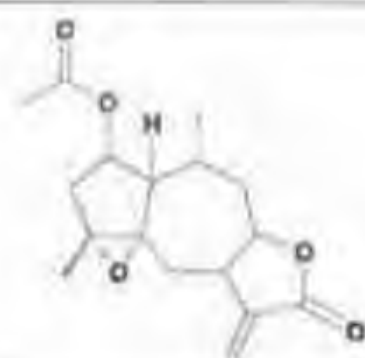
934 Flemiflavanone-D 565

Flemingia stricta



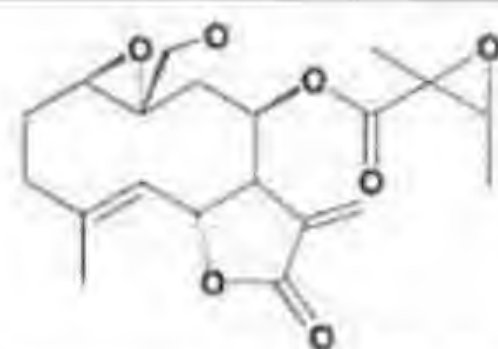
936 No name 567

Mikania periplocifolia



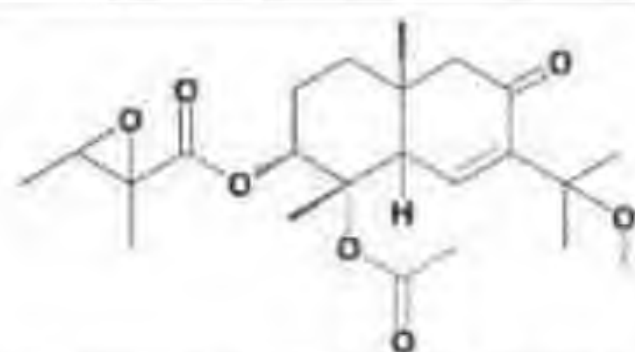
937 Mexicanen G 568

Halenium mexicanum



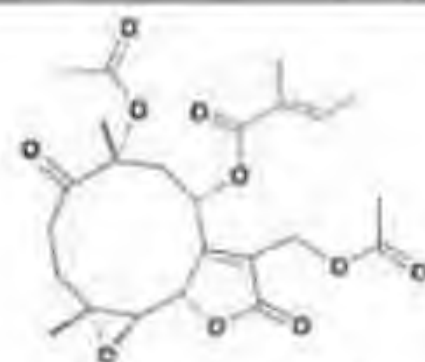
939 No name 570

Viguiera hypargyrea



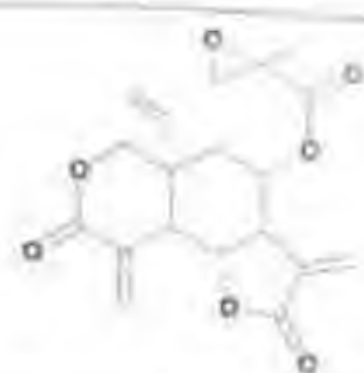
941 No name 571

Pluchea symphytifolia



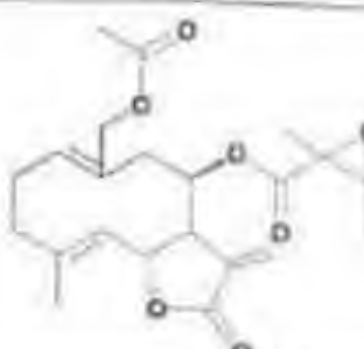
943 8-Desacylglaucolide A senecioate 572

Vernonia scorpioides



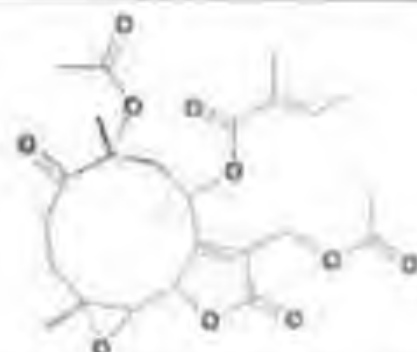
938 Vernolepin 2,3-epoxy-isobutyrate 569

Vernonia glabra



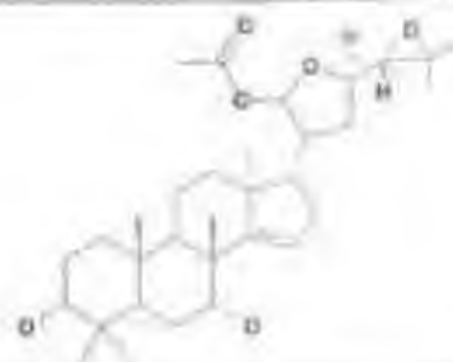
940 No name 570

Viguiera hypargyrea



942 8-Desacylglaucolide A angelate 572

Vernonia scorpioides



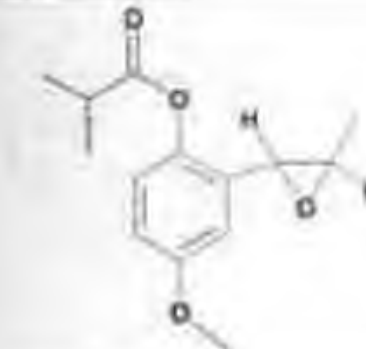
944 No name 573

Melia toosendan



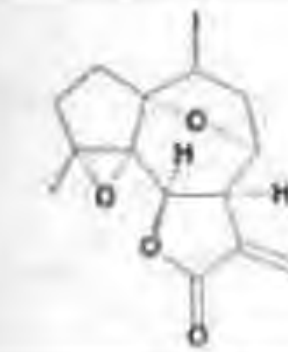
945 Tridachiapyrone C 574

Tridachia crispaa



947 No name 575

Pimpinella diversifolia



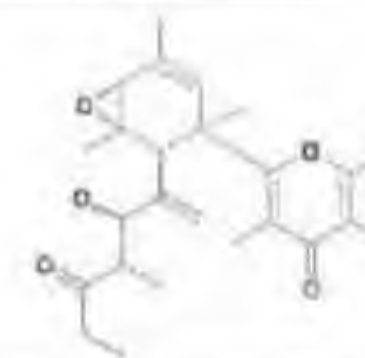
949 No name 576

Osmitopsis asteriscoides



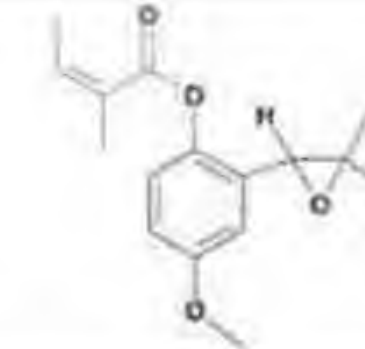
951 1alpha-Hydroxyalliacolide 578

Marasmius alliaceus



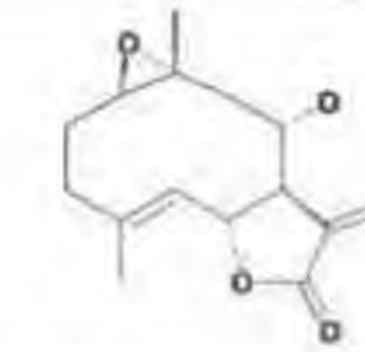
946 Tridachiapyrone D 574

Tridachia crispaa



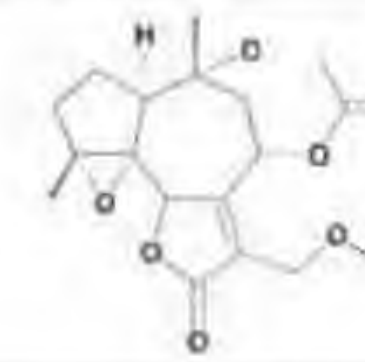
948 No name 575

Pimpinella diversifolia



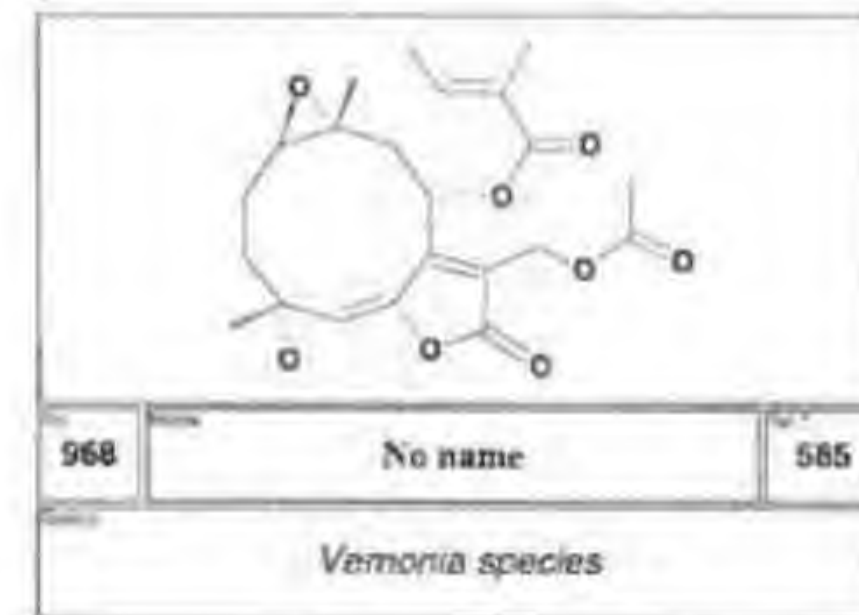
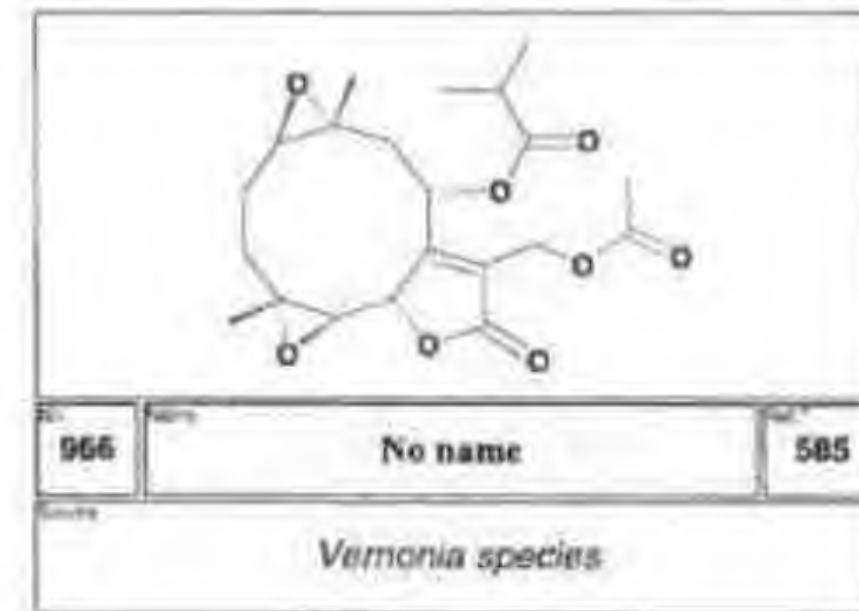
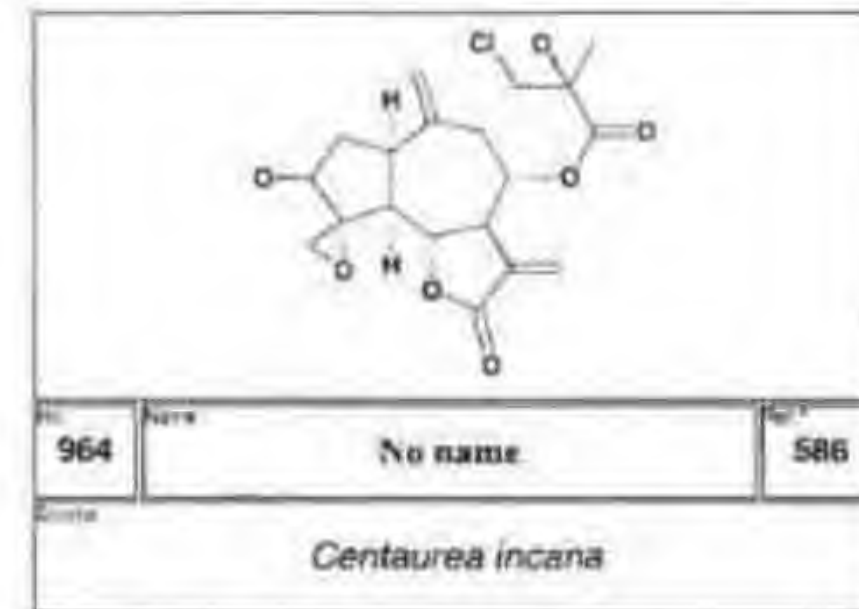
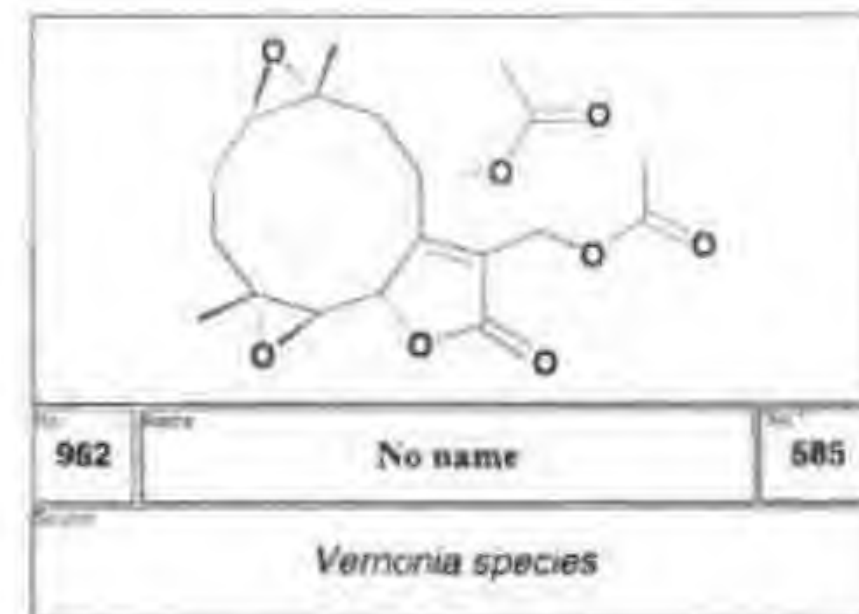
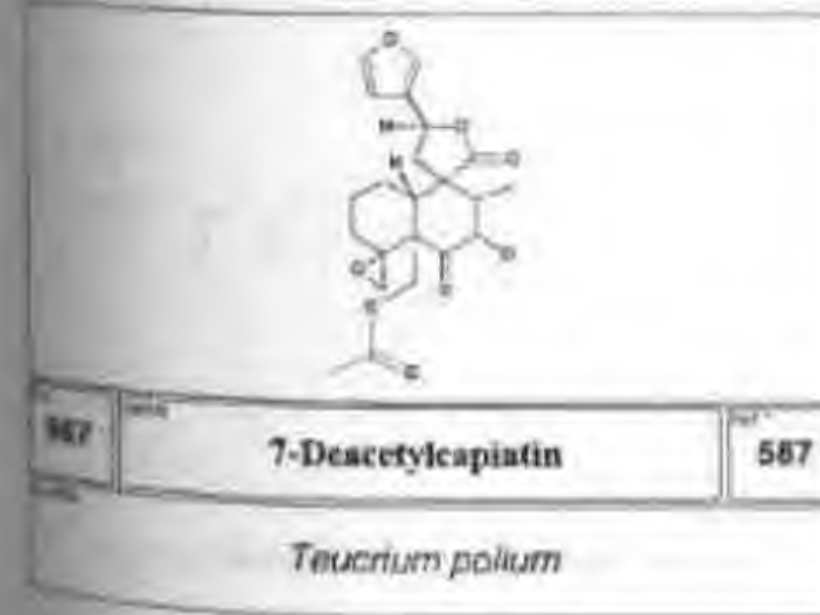
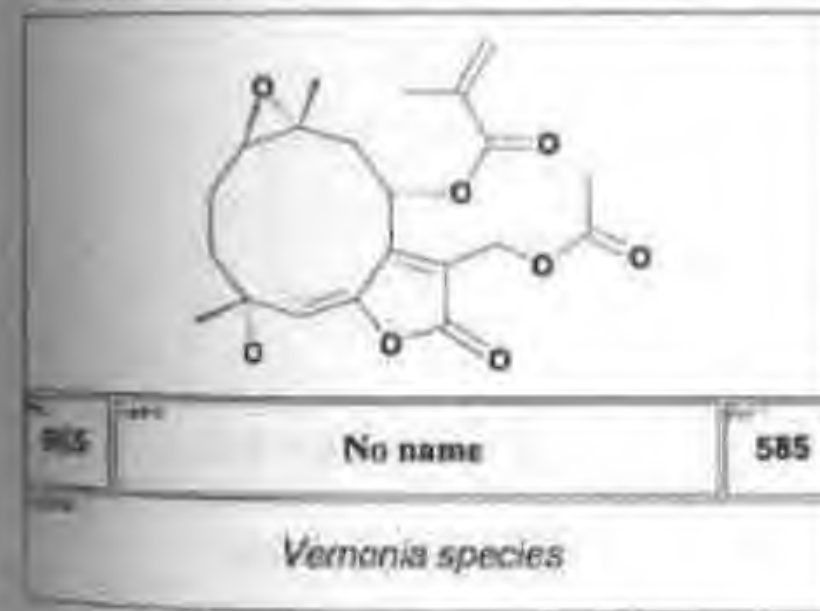
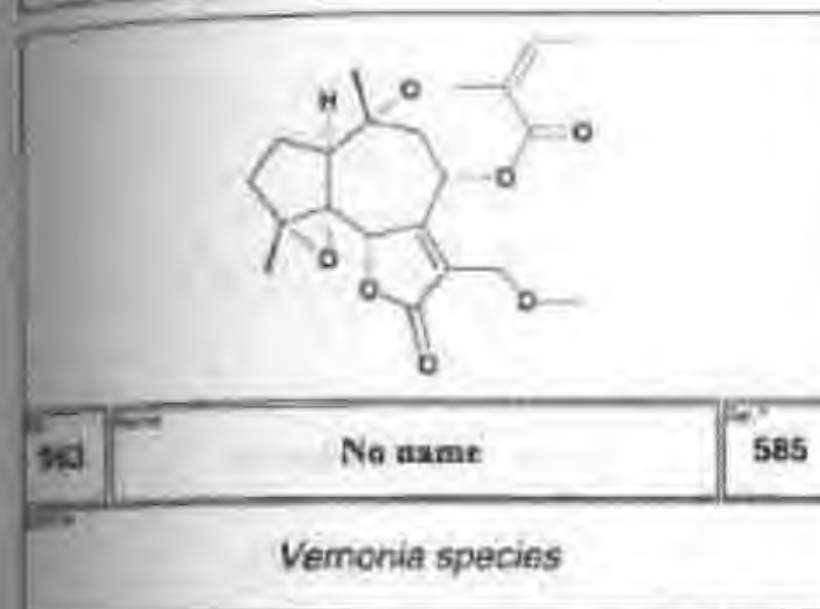
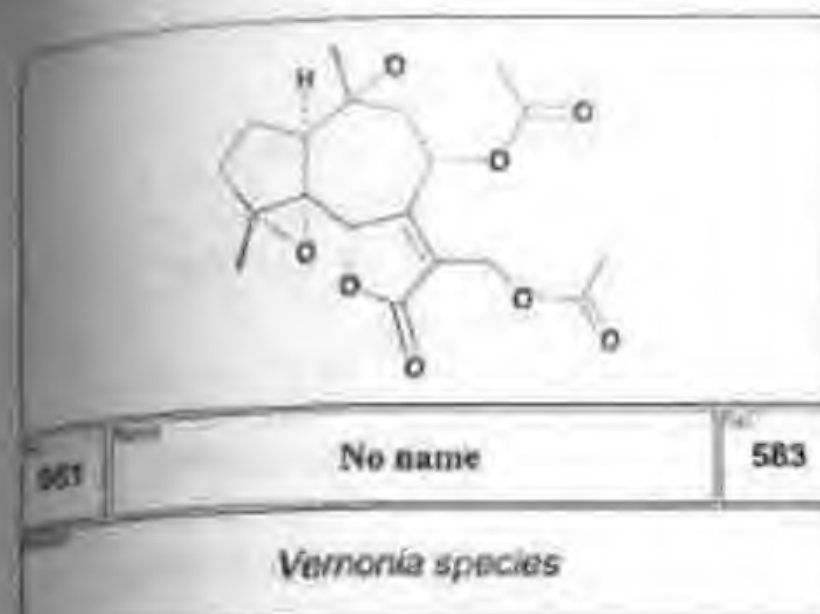
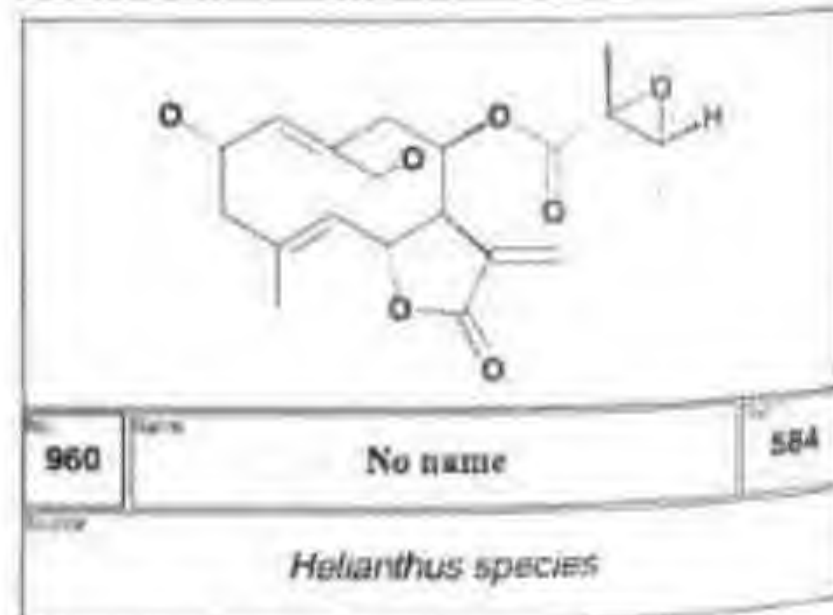
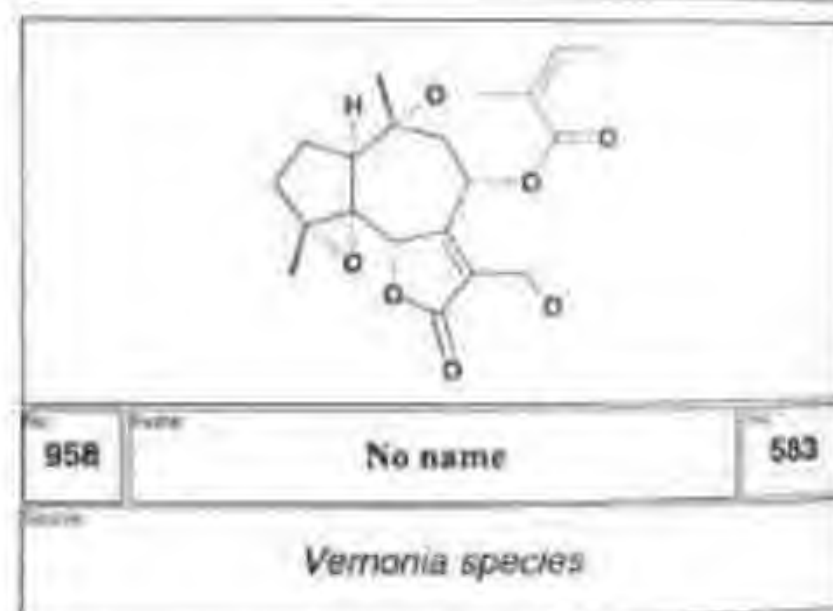
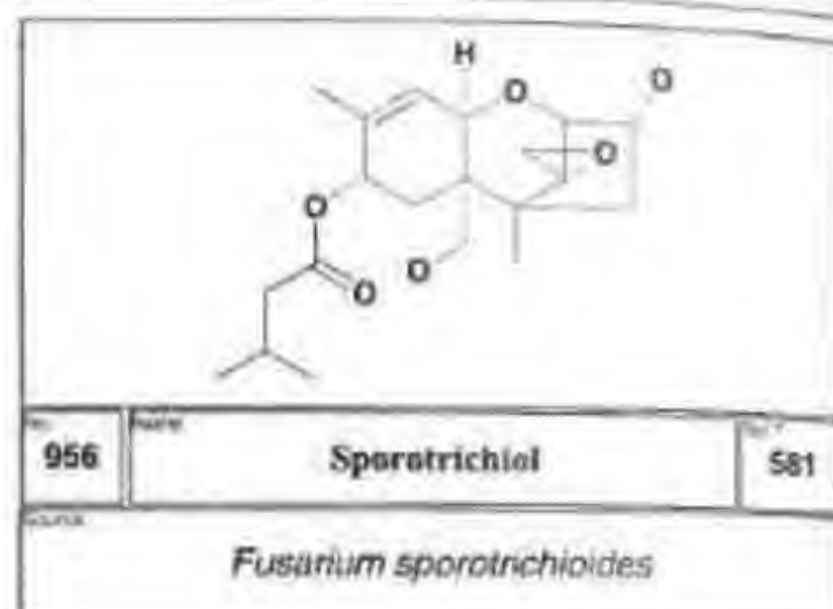
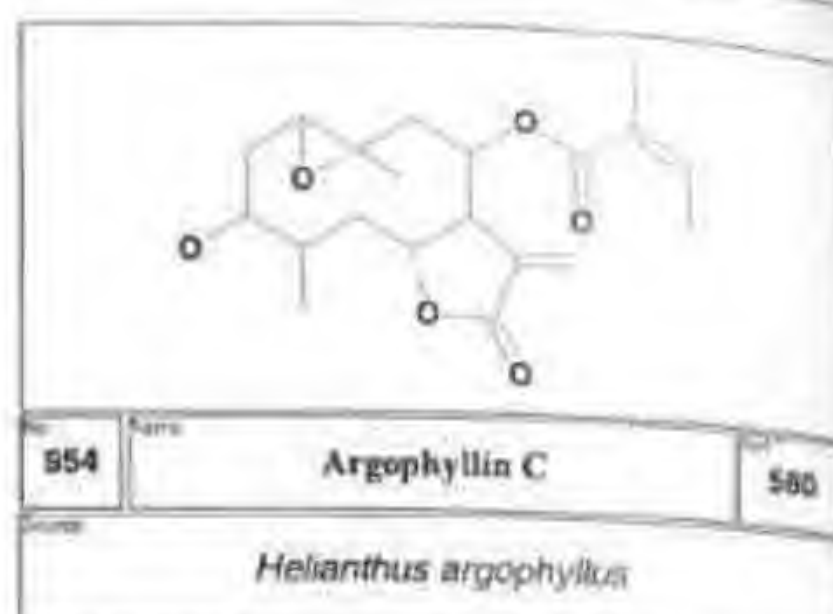
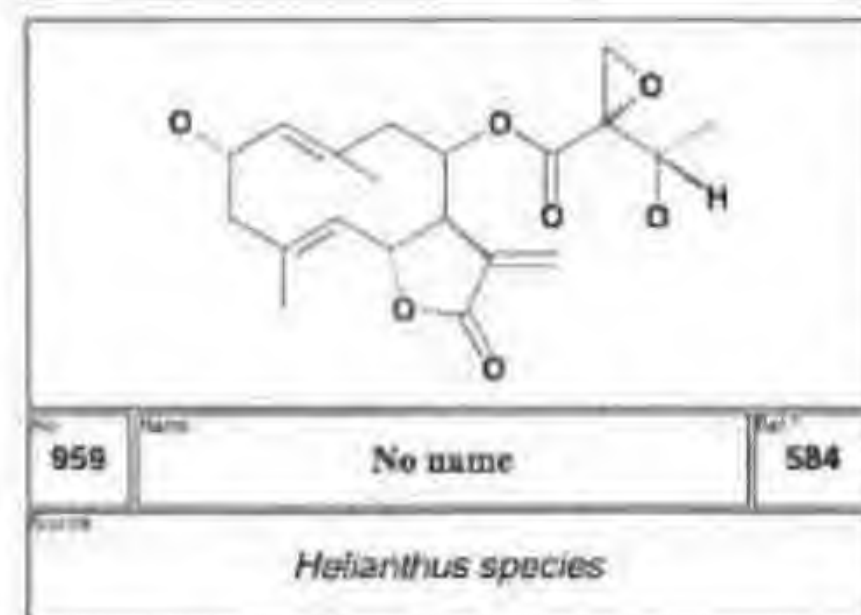
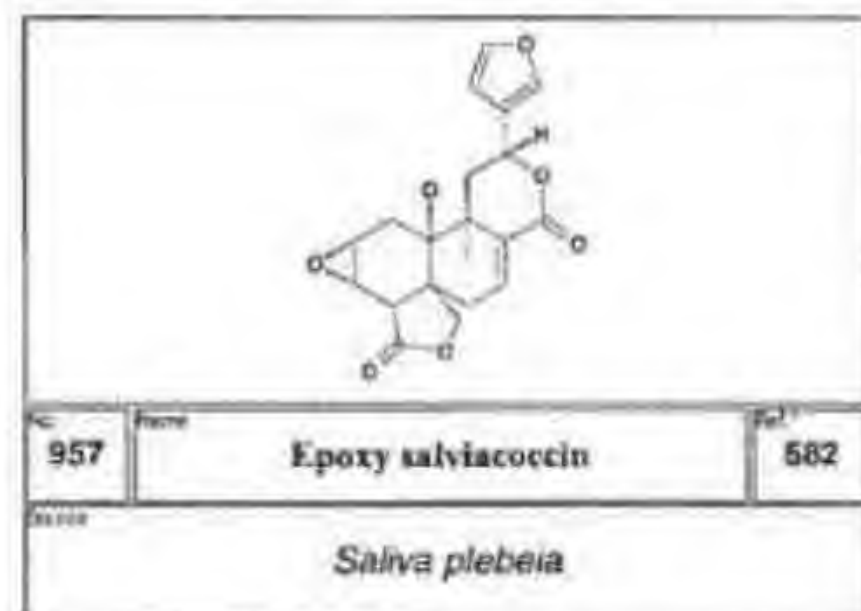
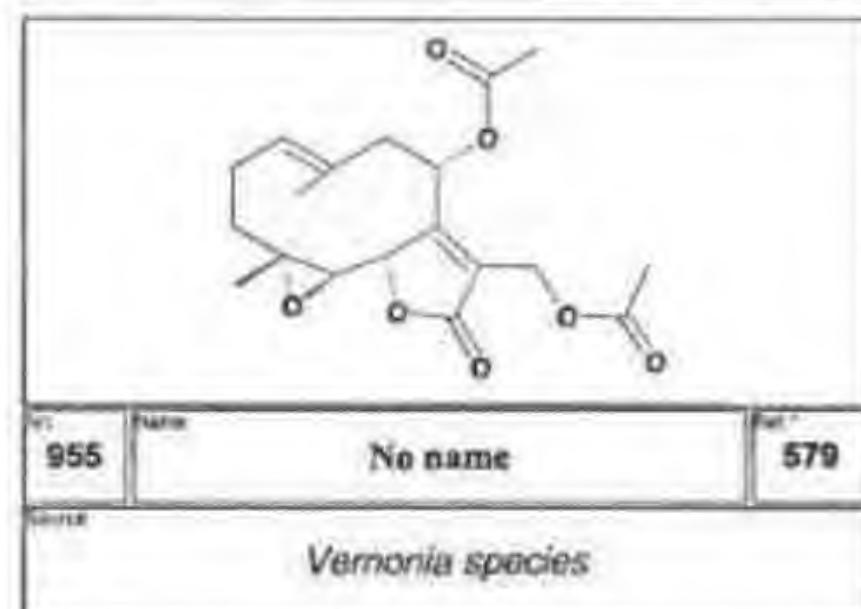
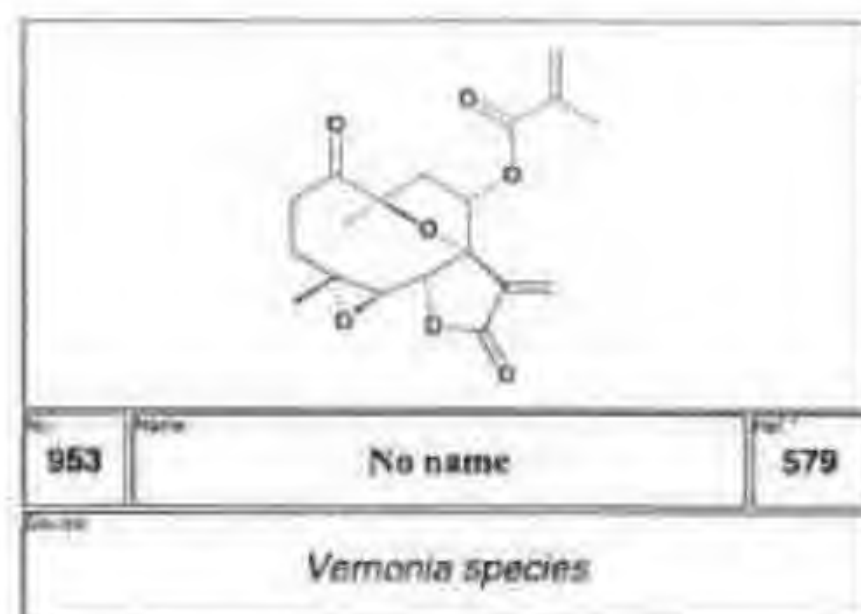
950 No name 577

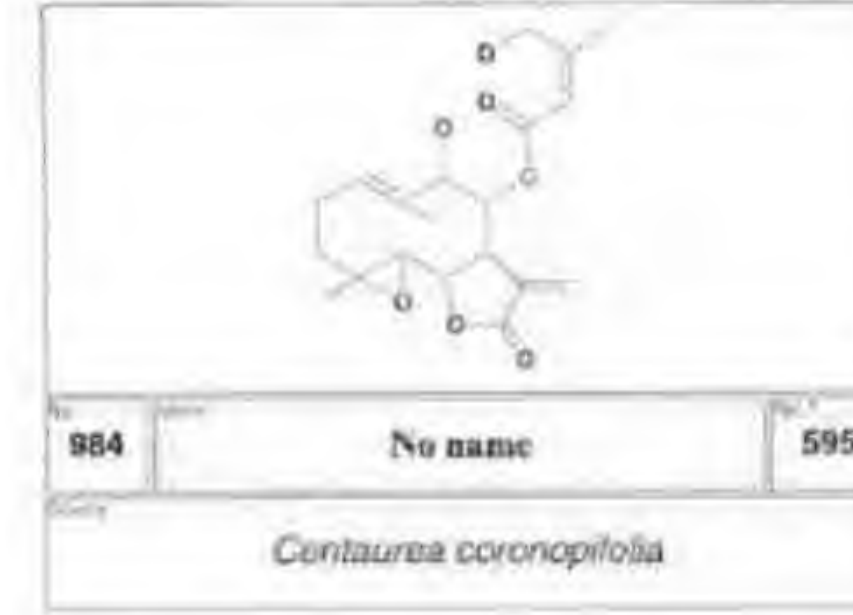
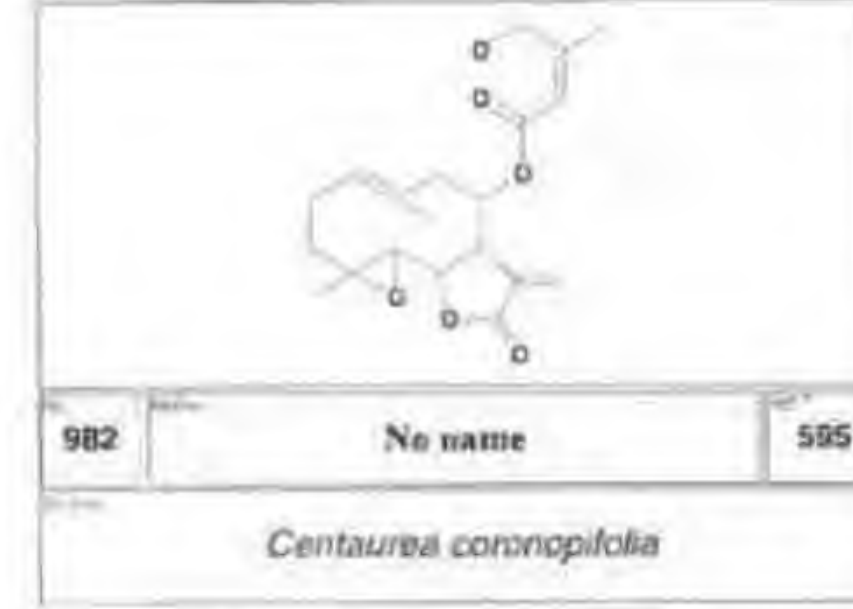
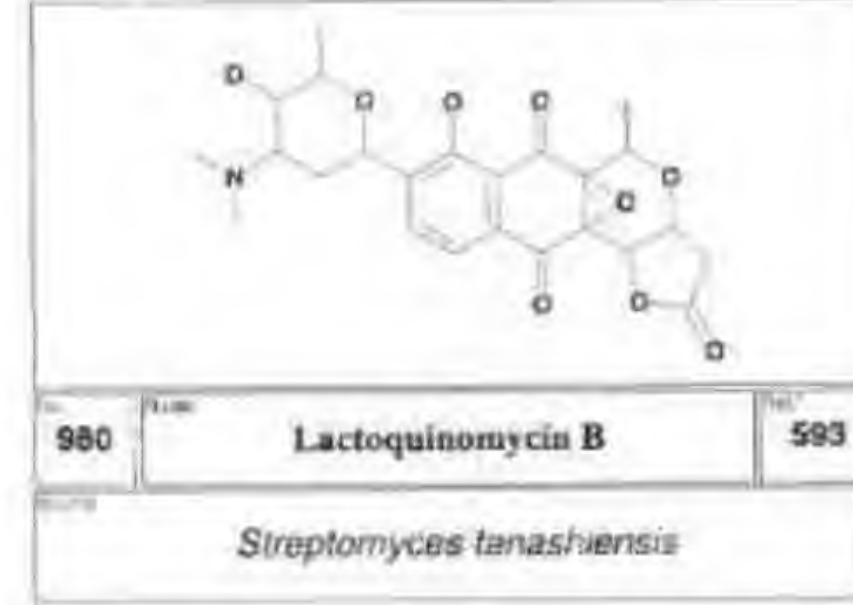
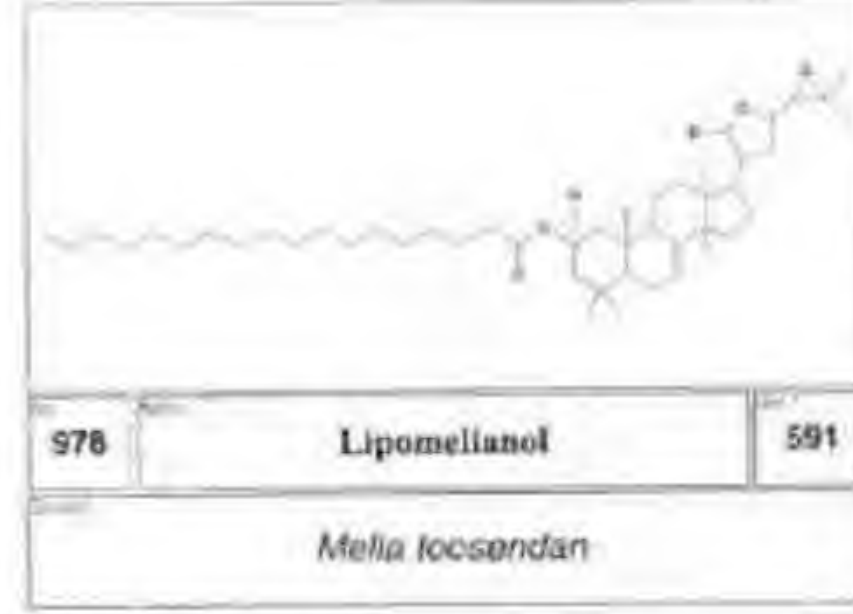
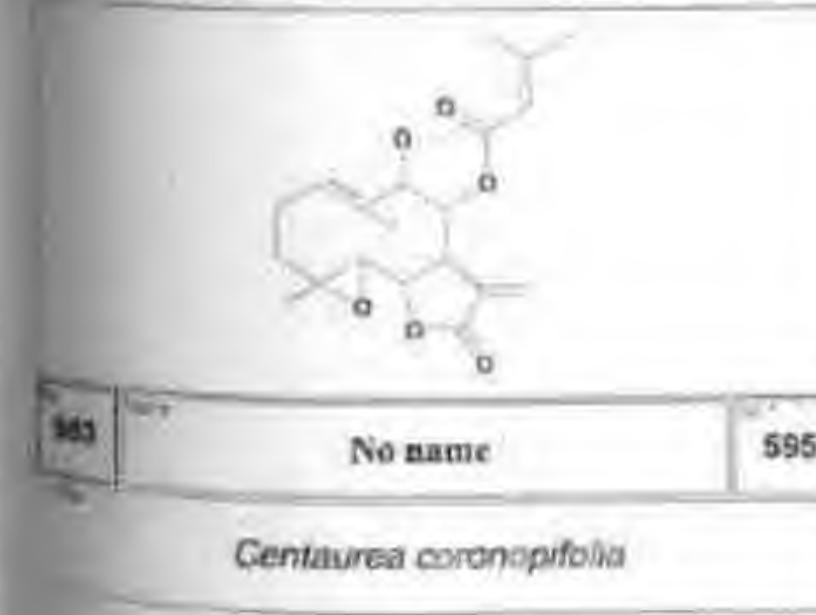
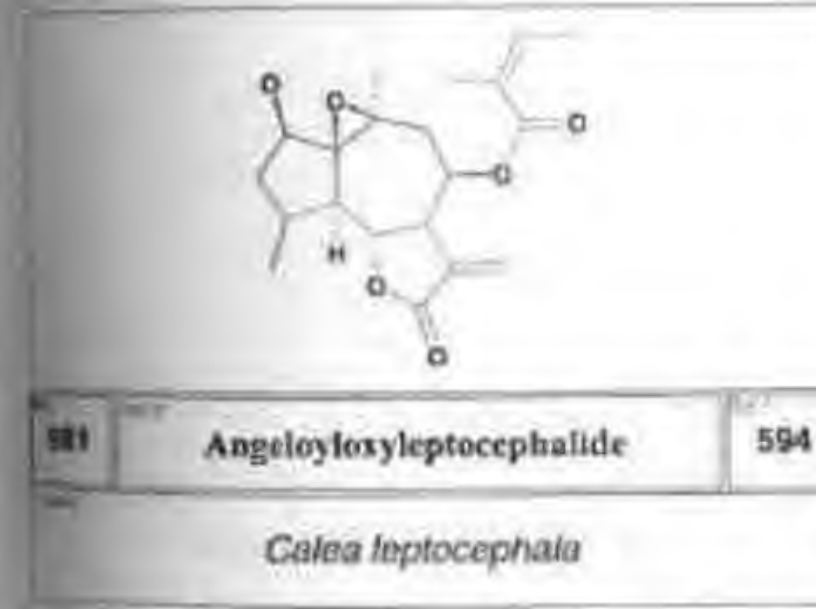
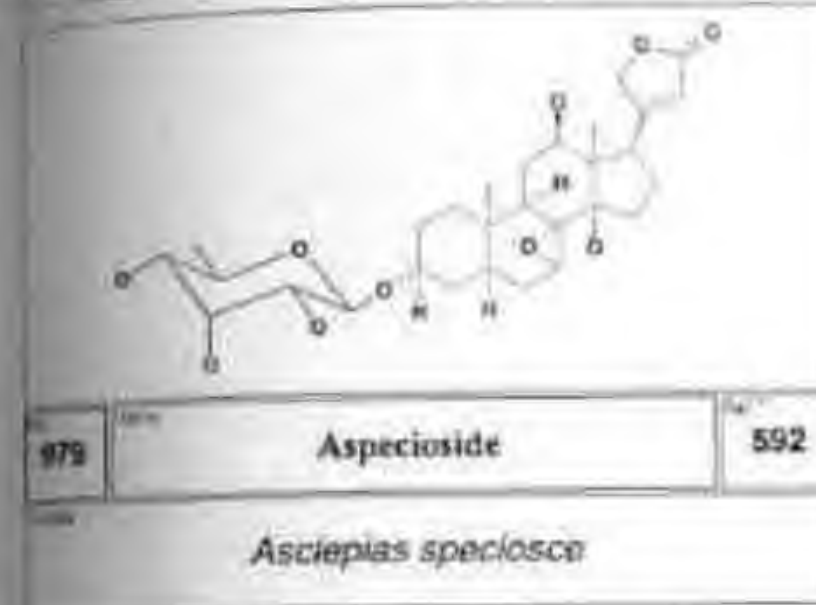
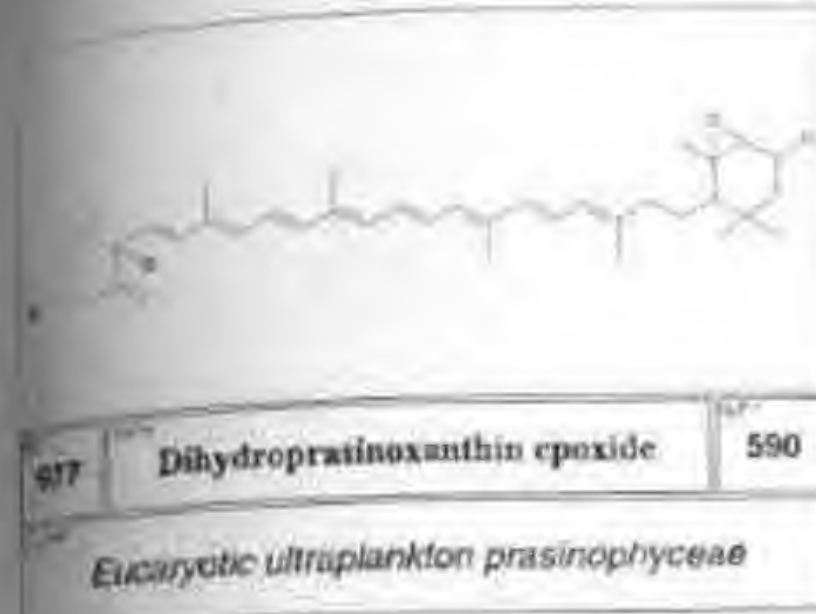
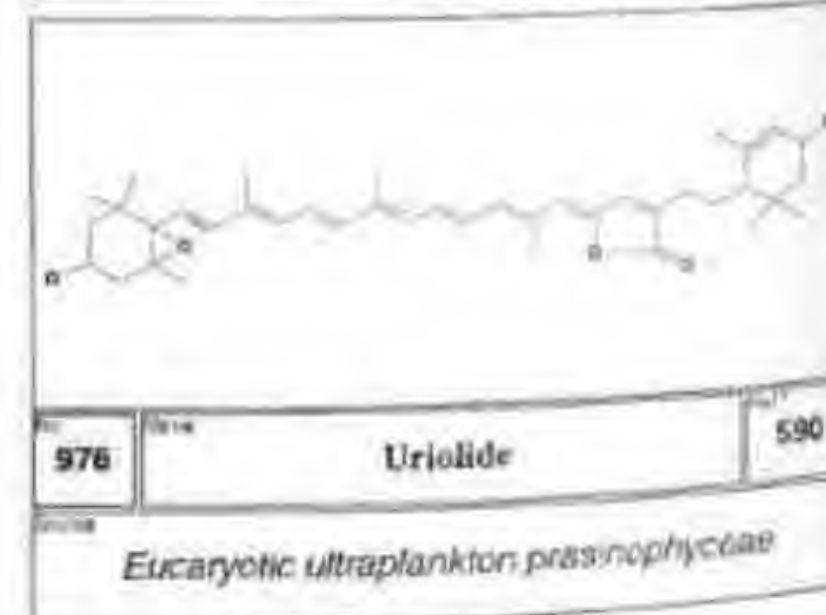
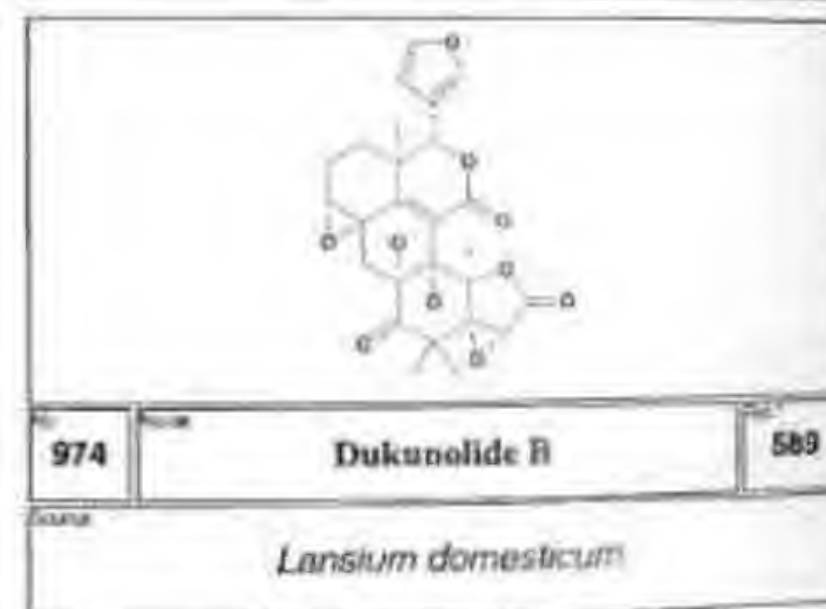
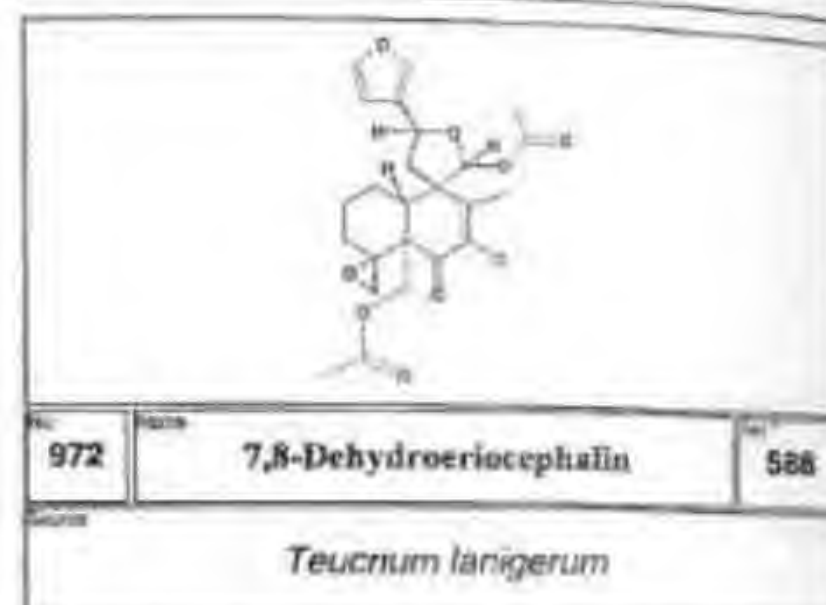
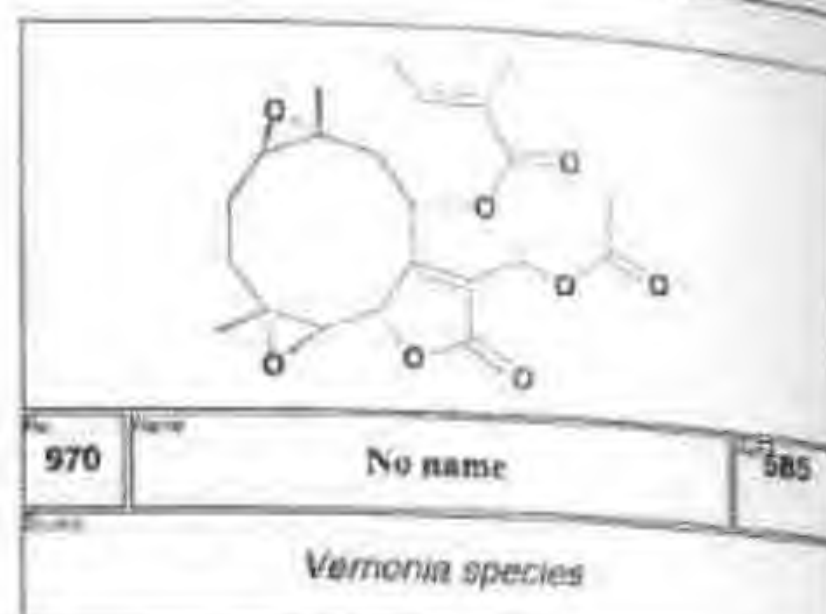
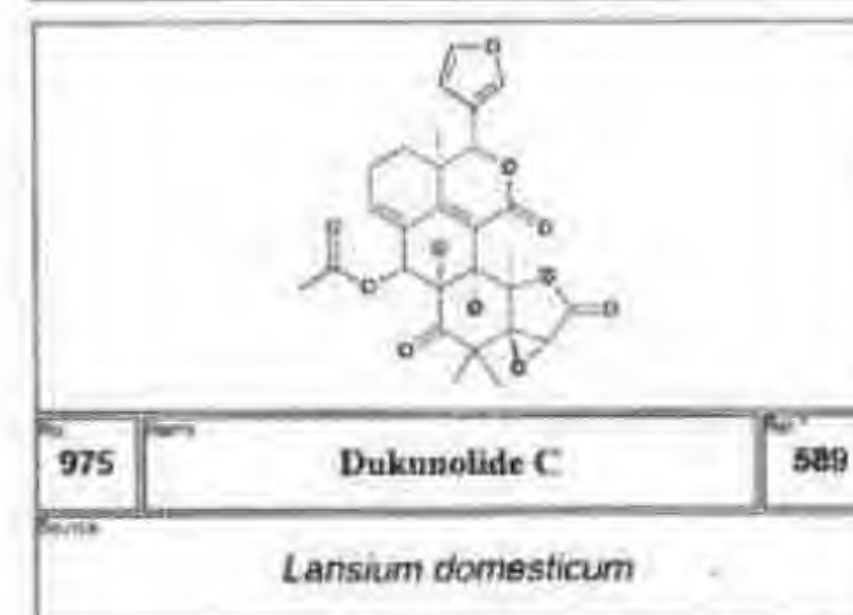
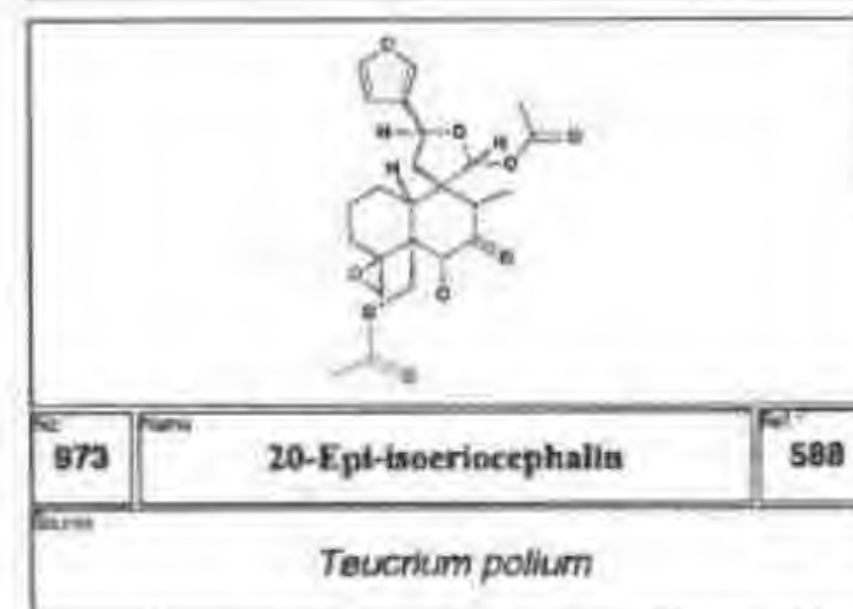
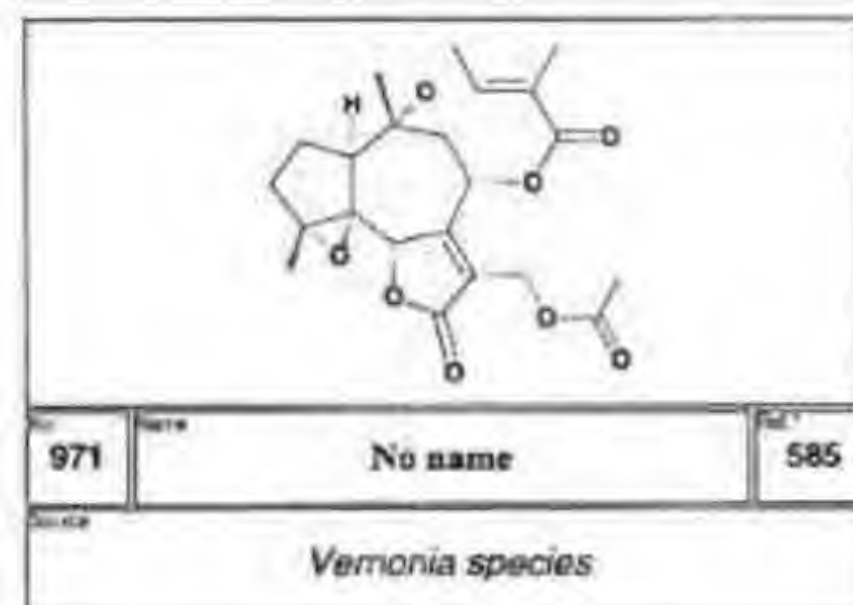
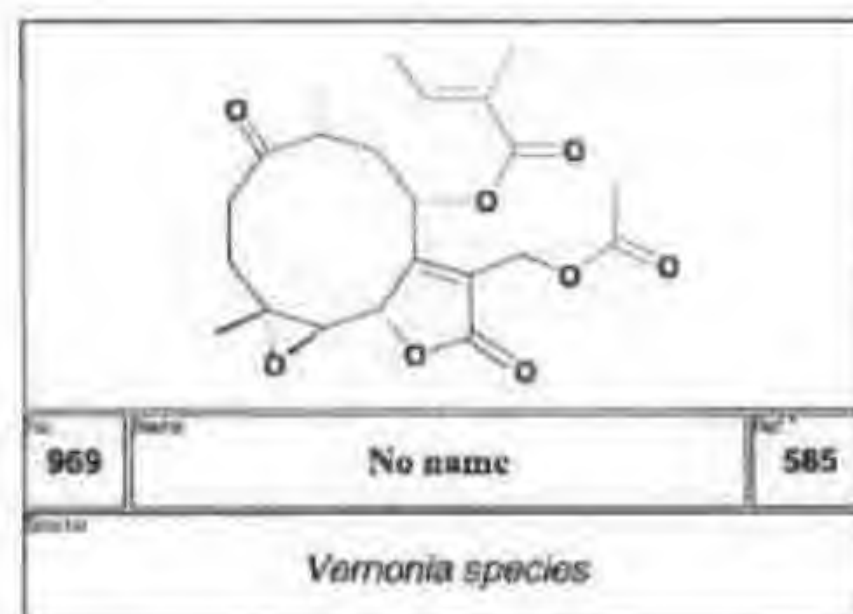
Cotula cinerea

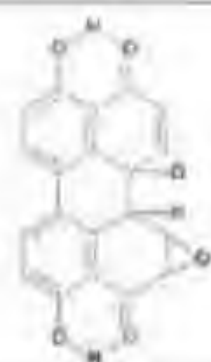


952 No name 579

Vernonia species







985 Stemphytoxin III 596

Stemphylium botryosum



987 Stemphytoxin IV 596

Stemphylium botryosum



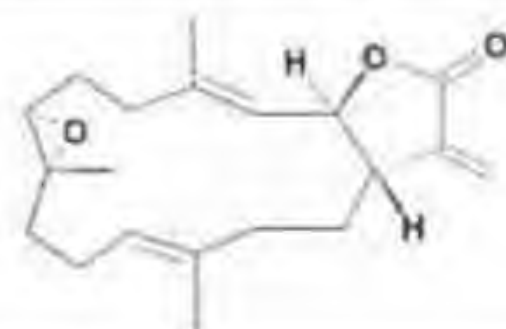
986 Stemphytoxin II 596

Stemphylium botryosum



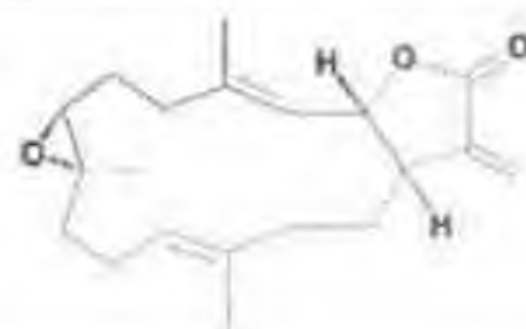
988 Stemphytoxin I 596

Stemphylium botryosum



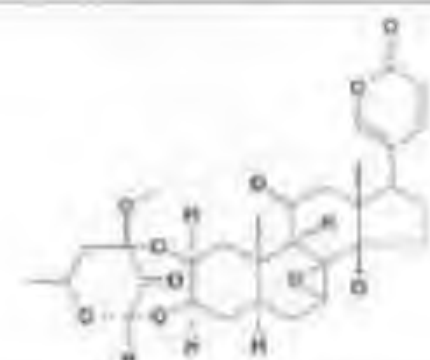
989 No name 597

Soft coral genus *Efflatounaria*



990 No name 597

Soft coral genus *Efflatounaria*



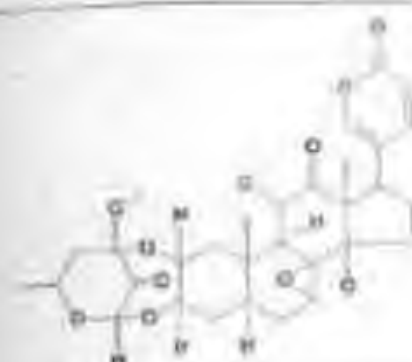
991 Tyledoside B 598

Tylecodon grandiflorus



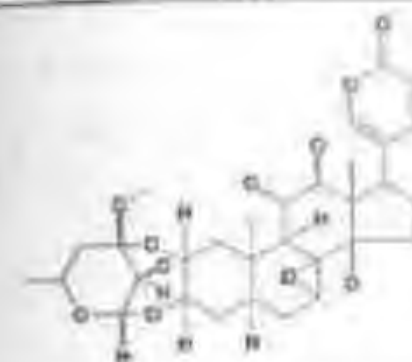
992 Tyledoside F 598

Tylecodon grandiflorus



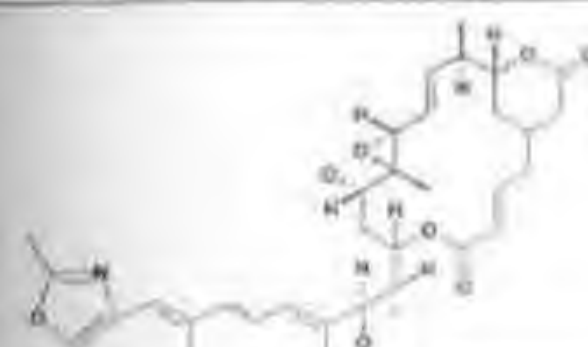
993 Tyledoside A 598

Tylecodon grandiflorus



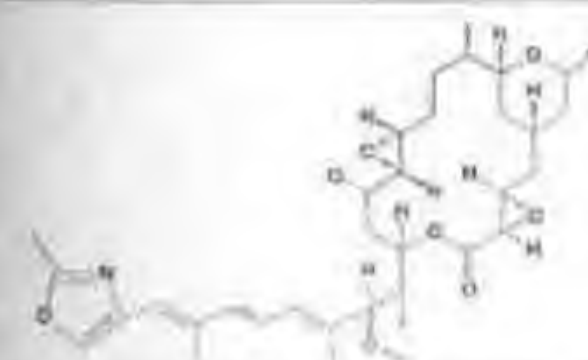
995 Tyledoside G 598

Tylecodon grandiflorus



997 No name 599

Rhizopus chinensis



999 No name 599

Rhizopus chinensis



994 Tyledoside D 598

Tylecodon grandiflorus



996 Tyledoside C 598

Tylecodon grandiflorus



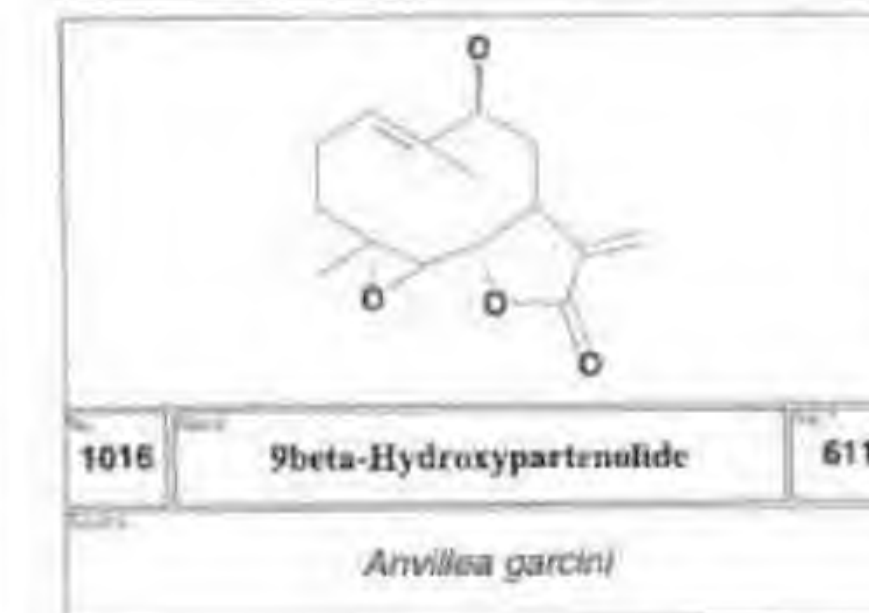
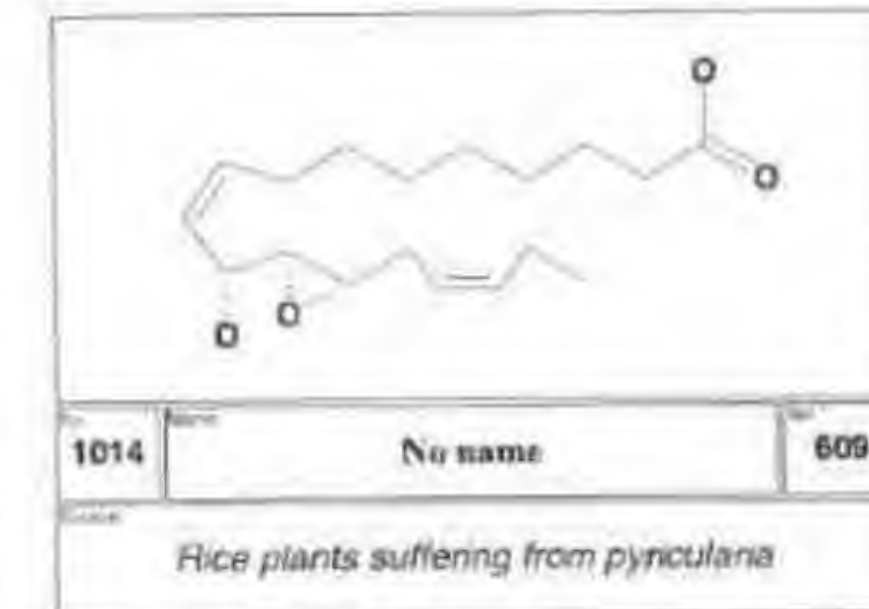
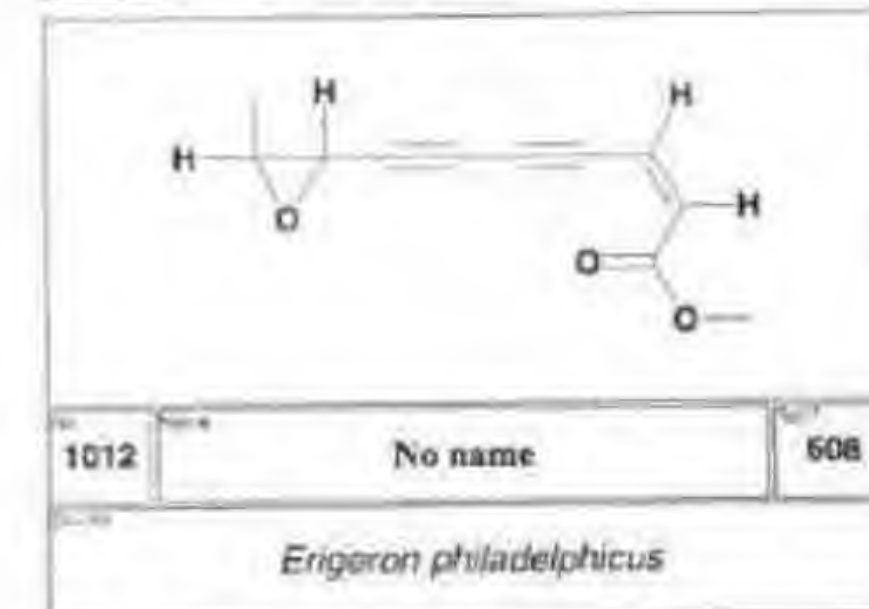
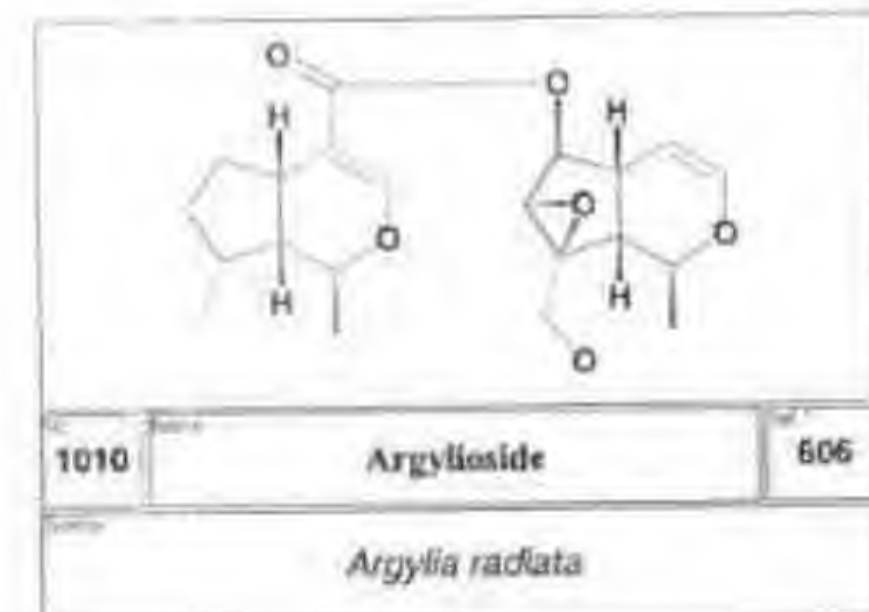
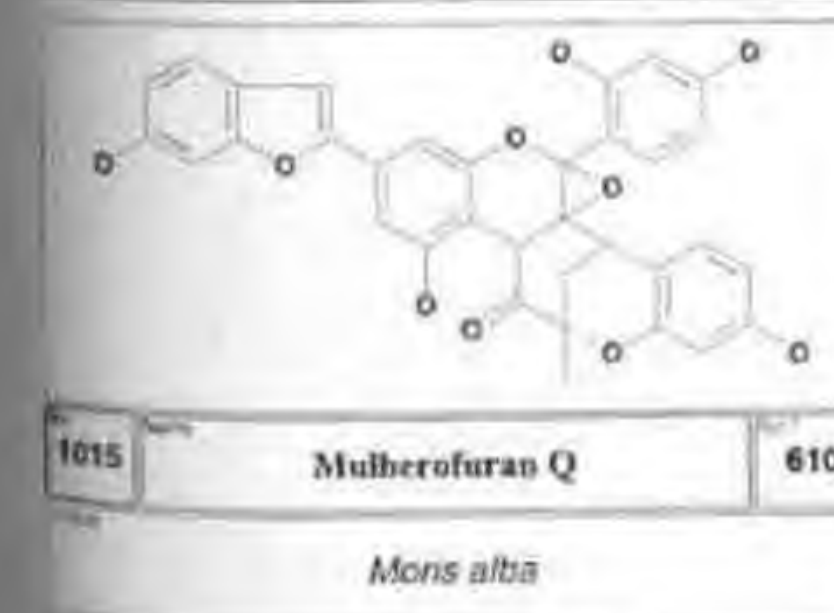
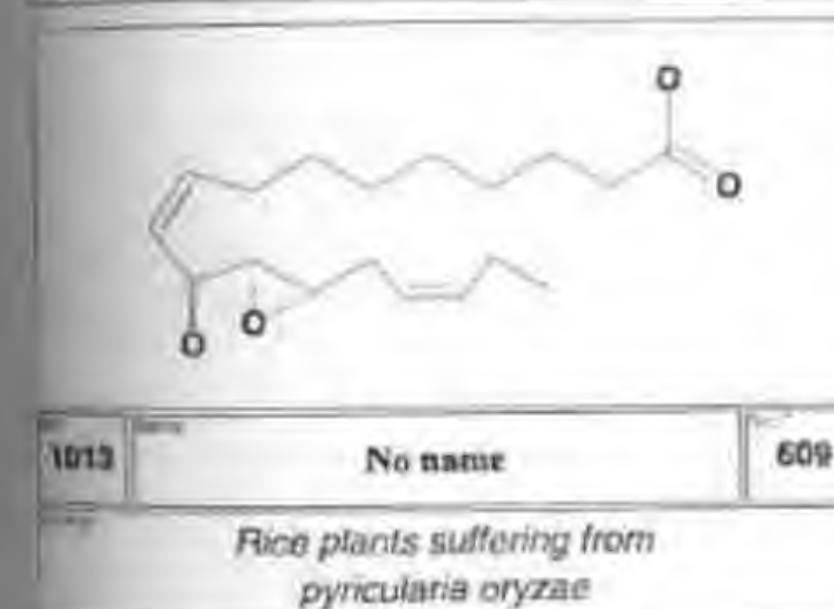
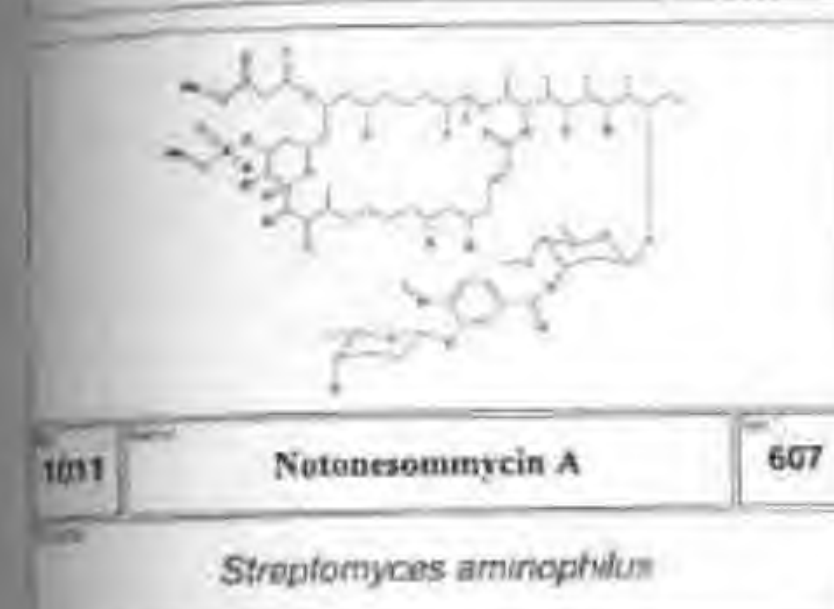
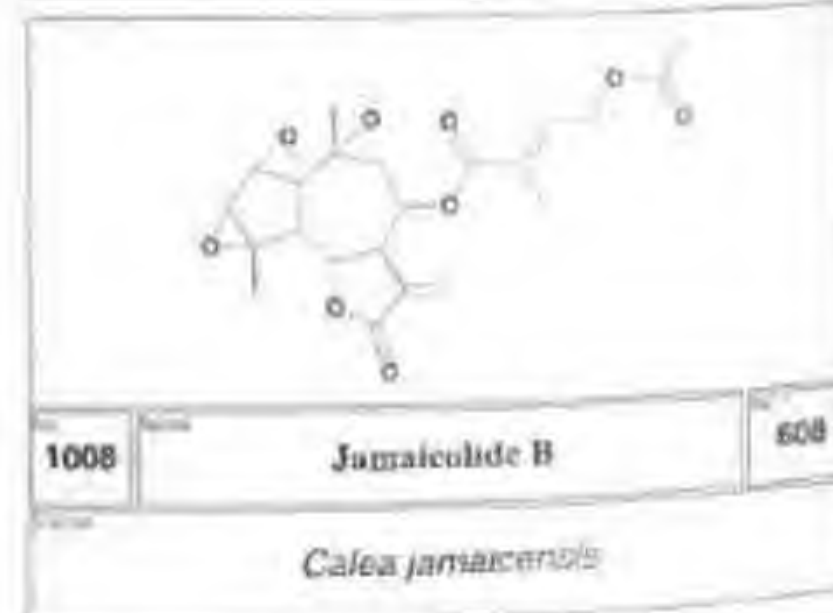
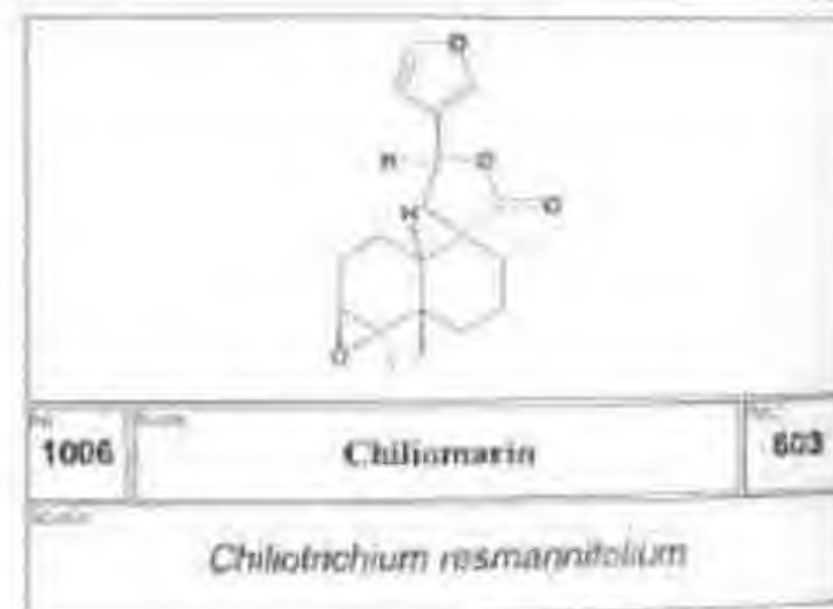
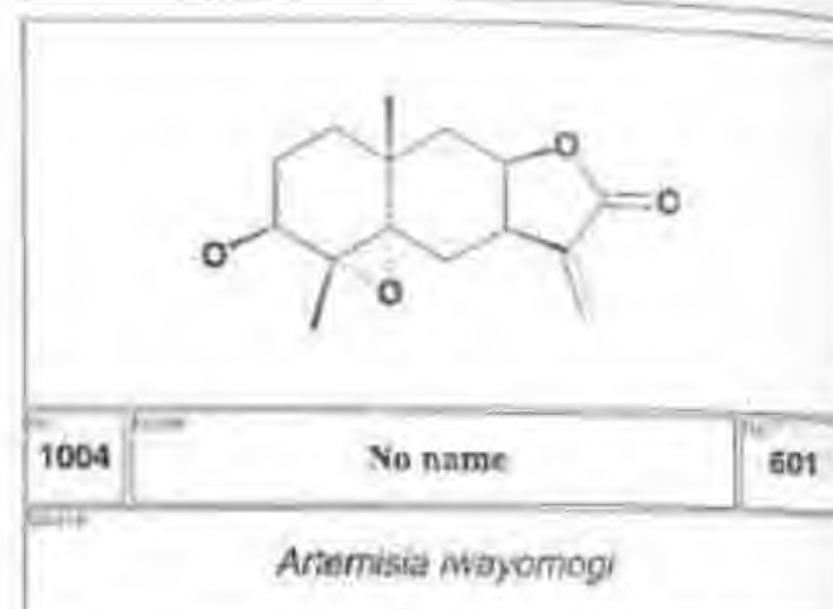
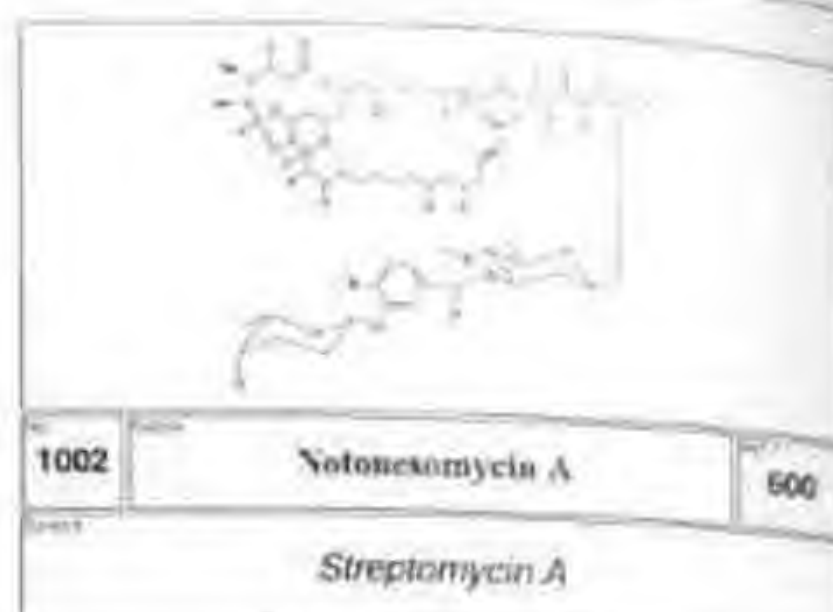
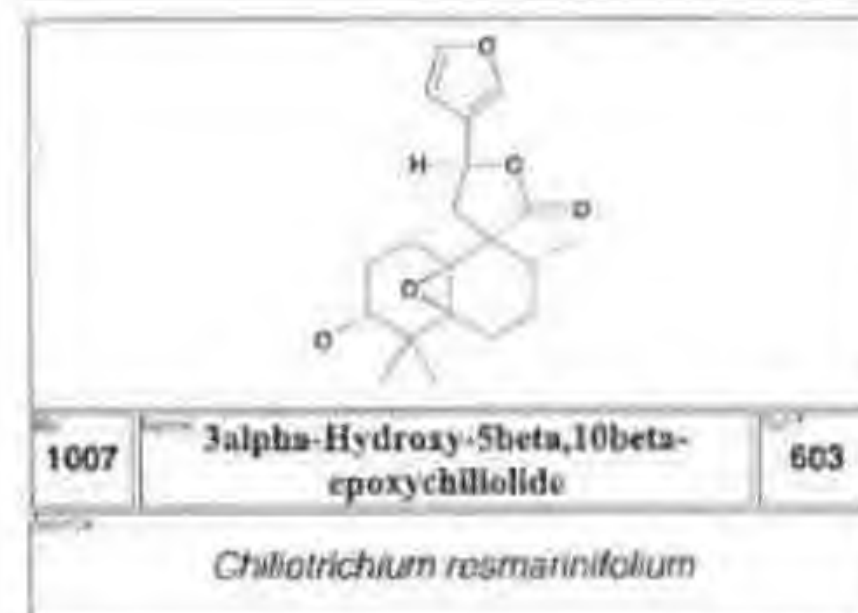
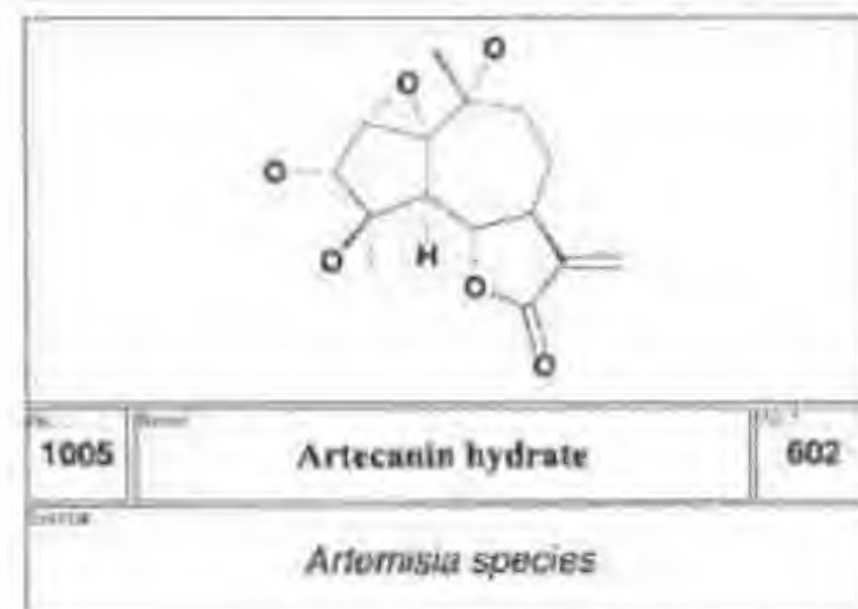
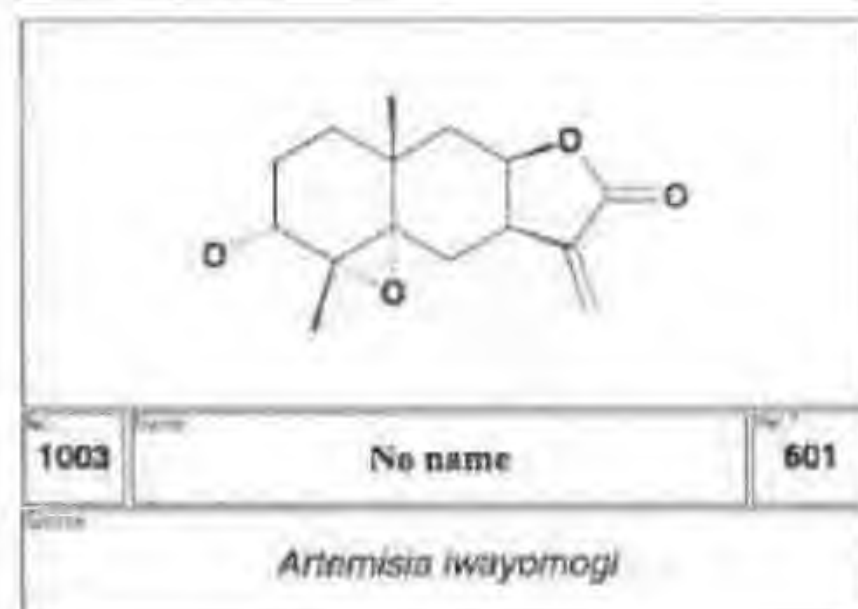
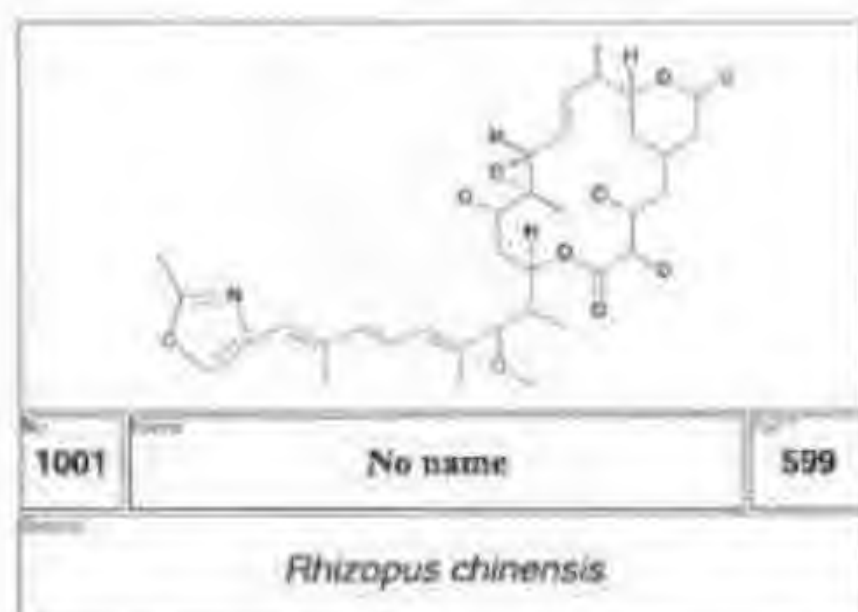
998 No name 599

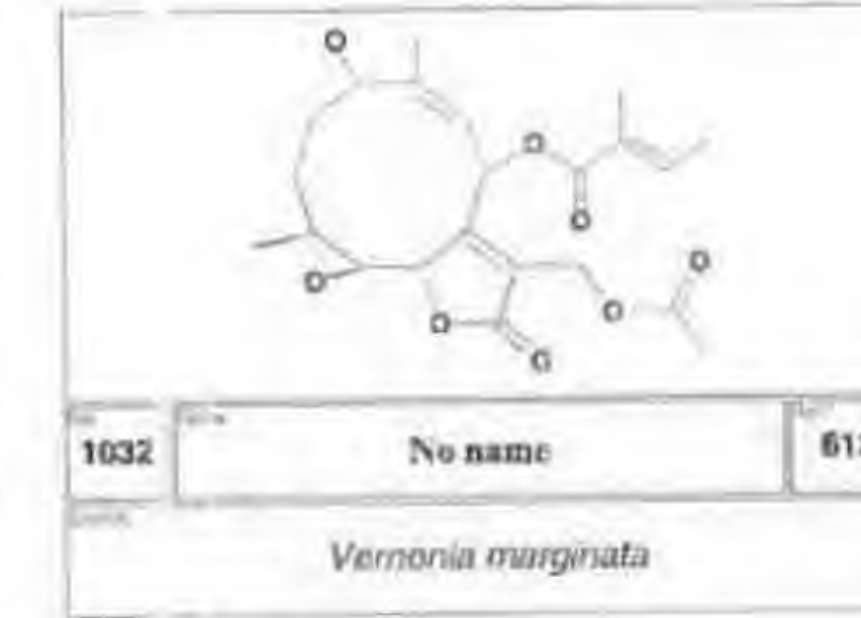
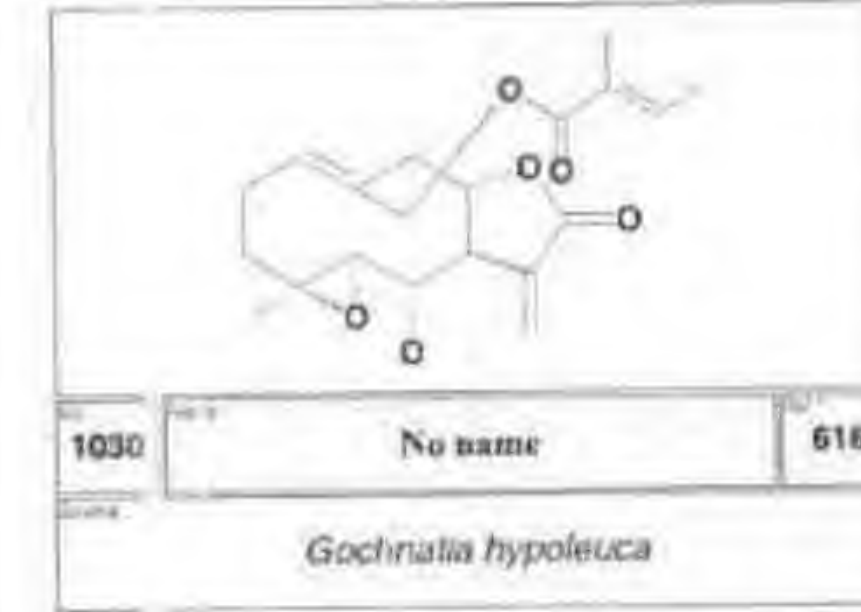
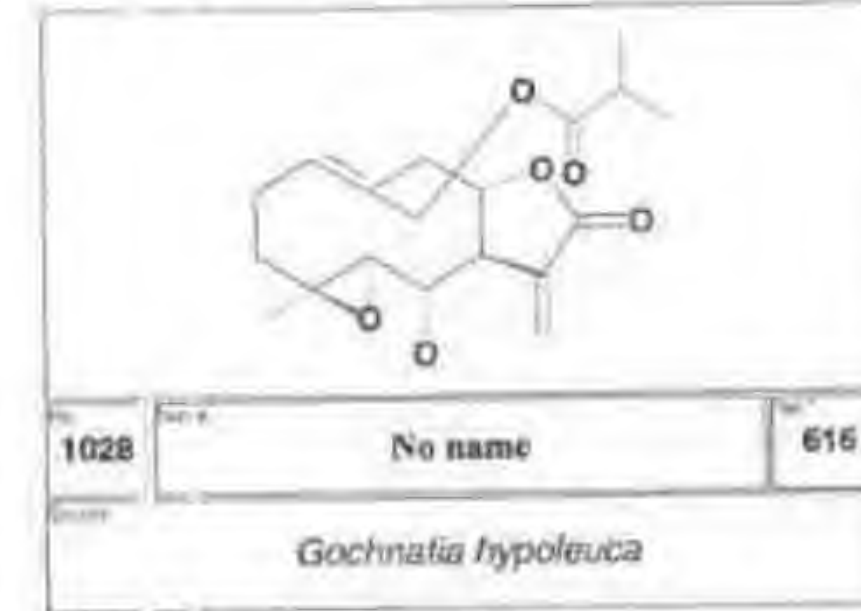
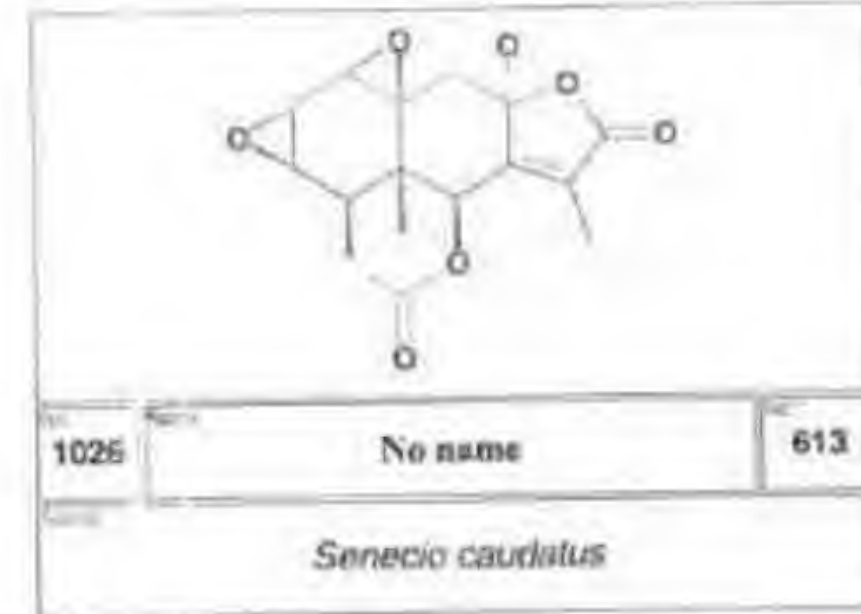
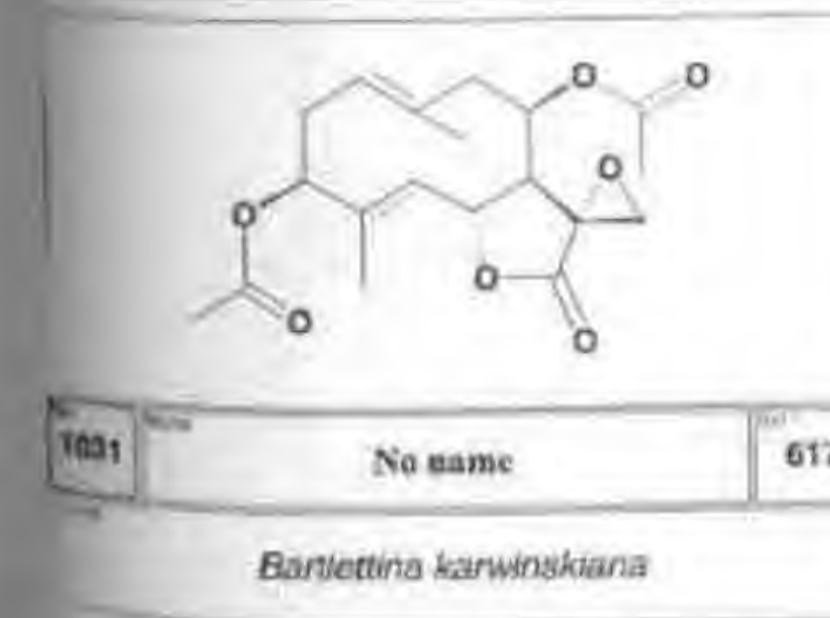
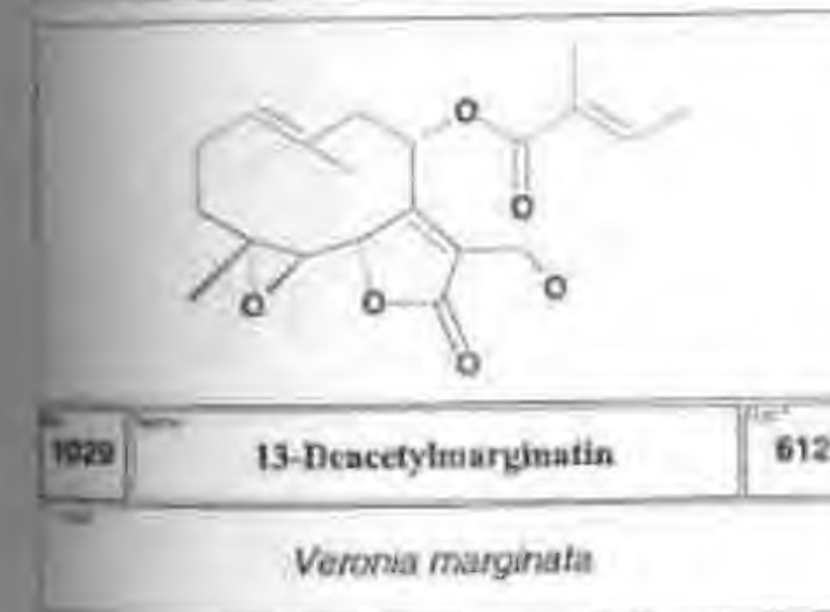
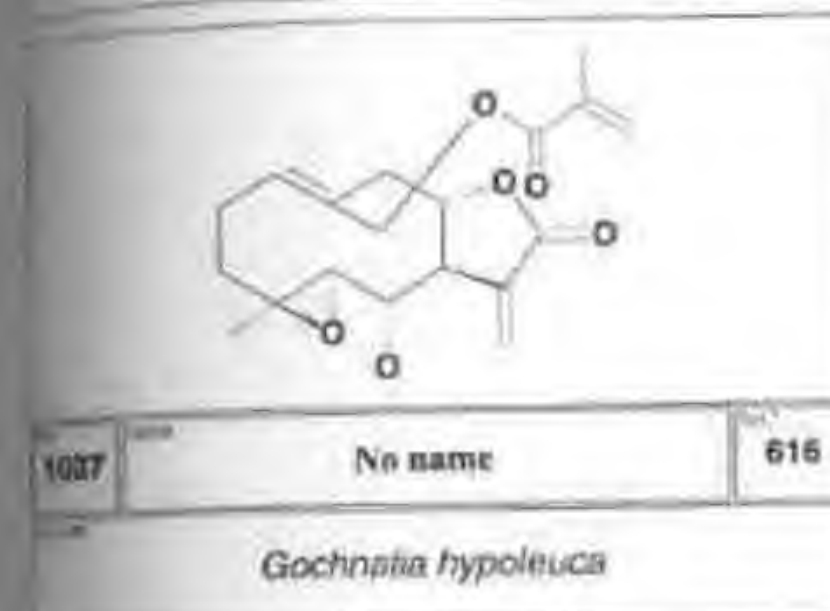
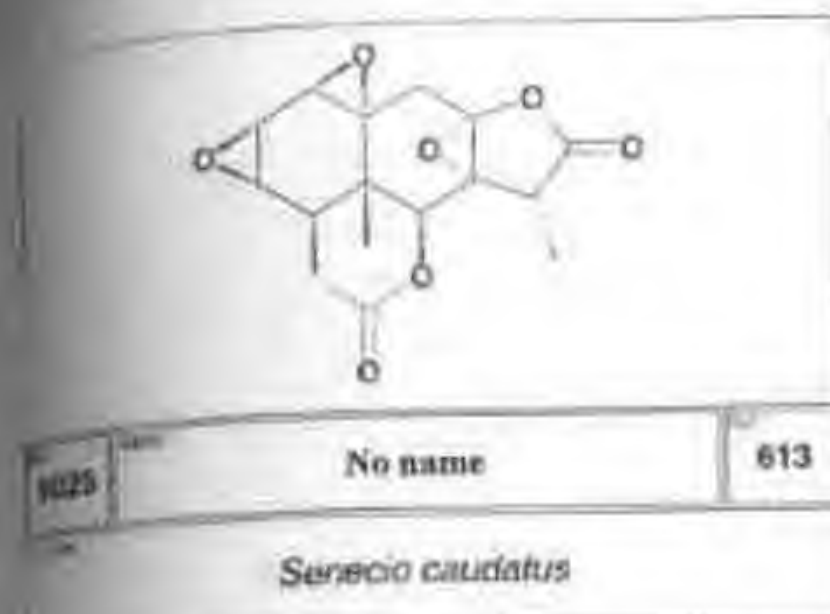
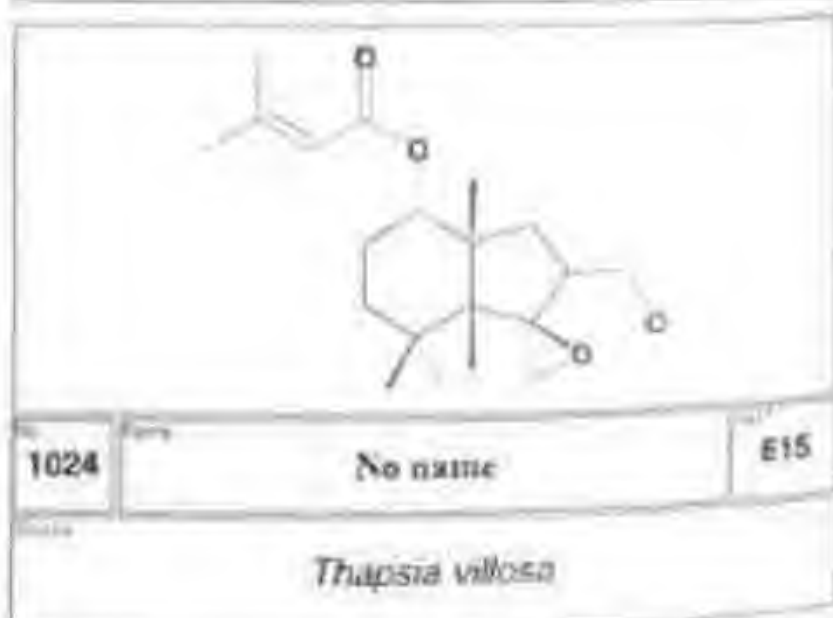
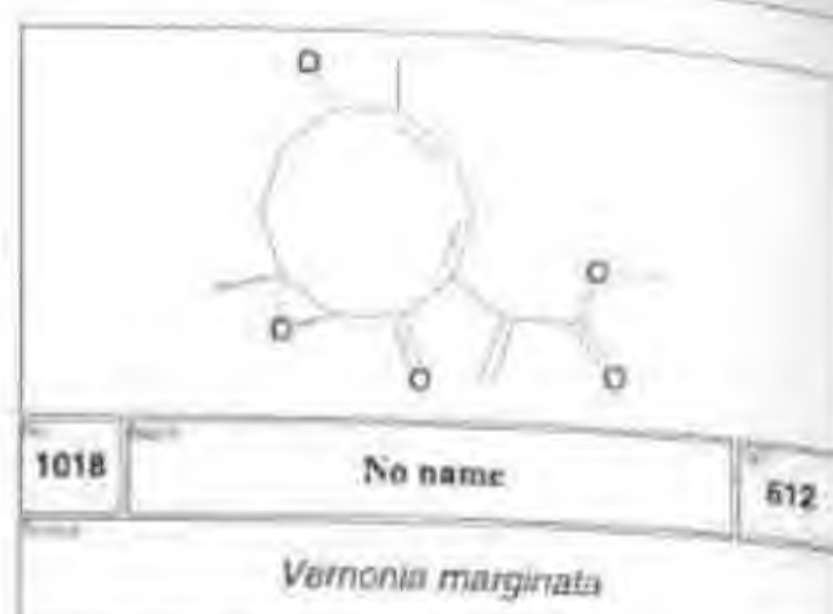
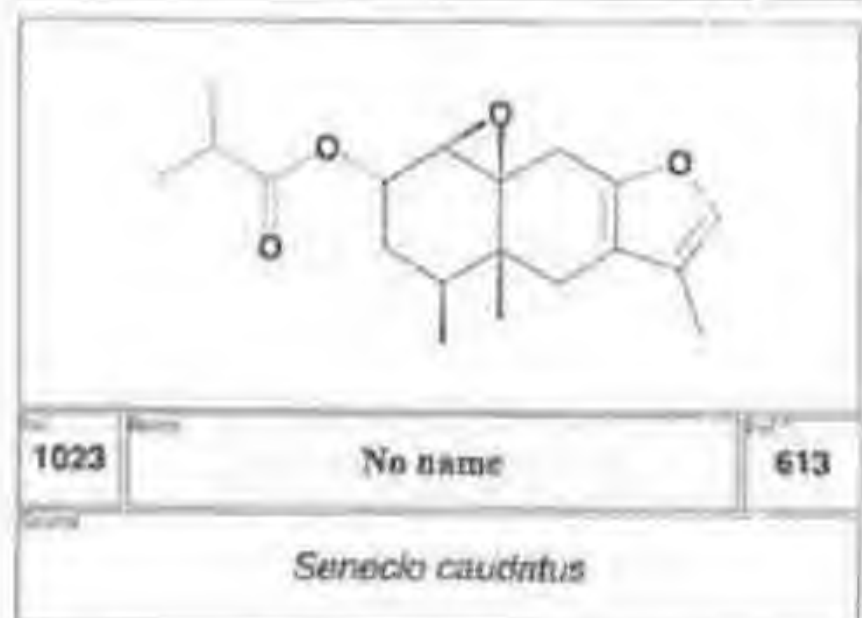
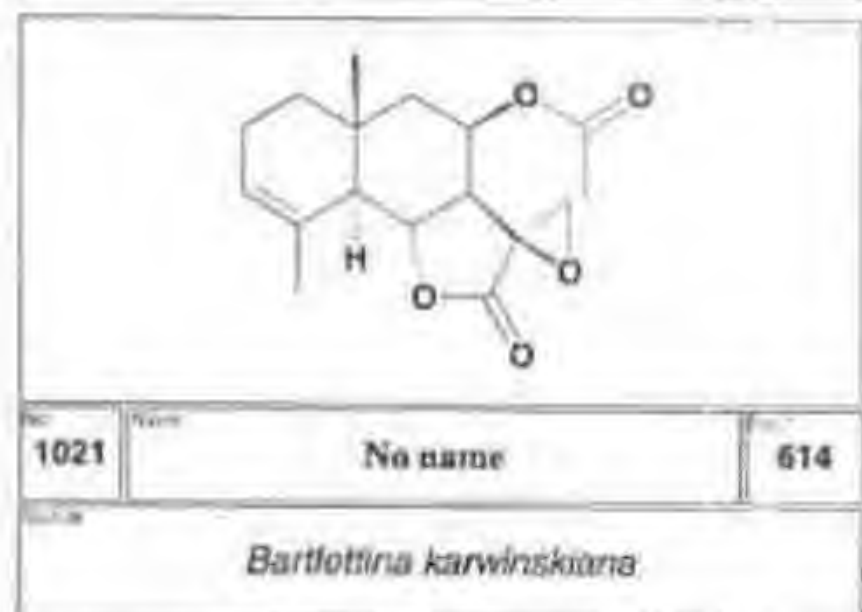
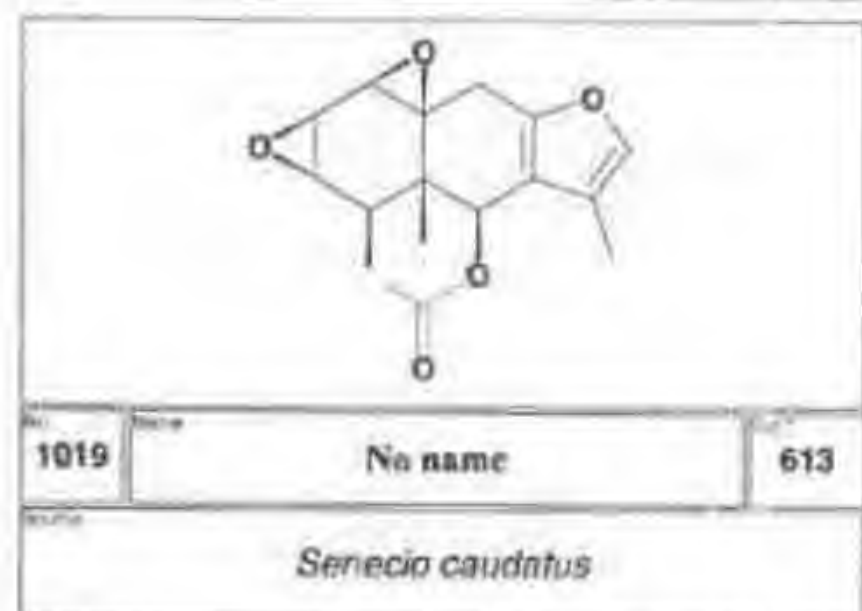
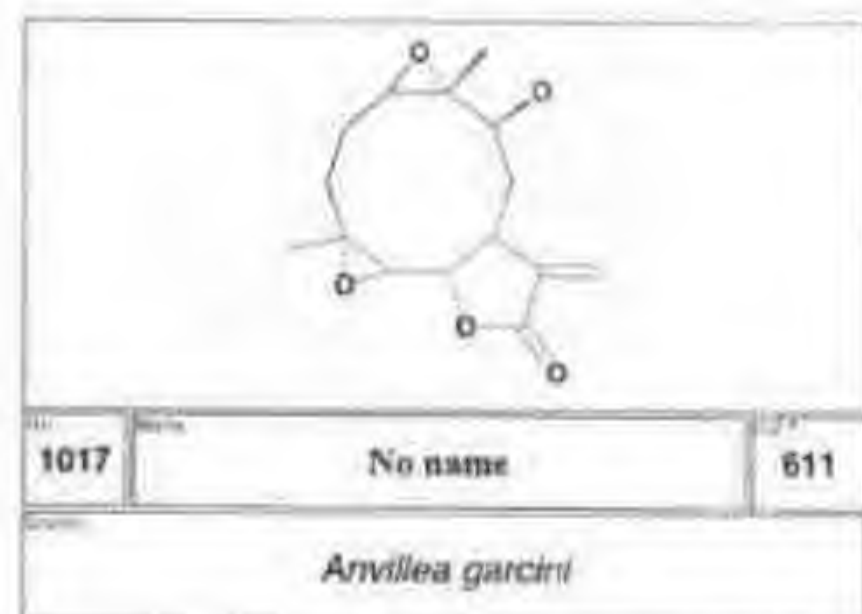
Rhizopus chinensis

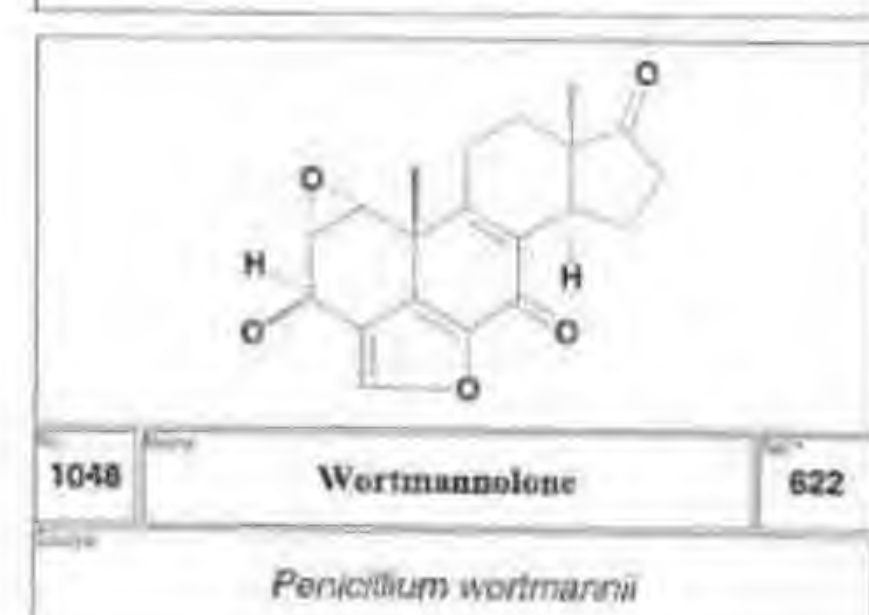
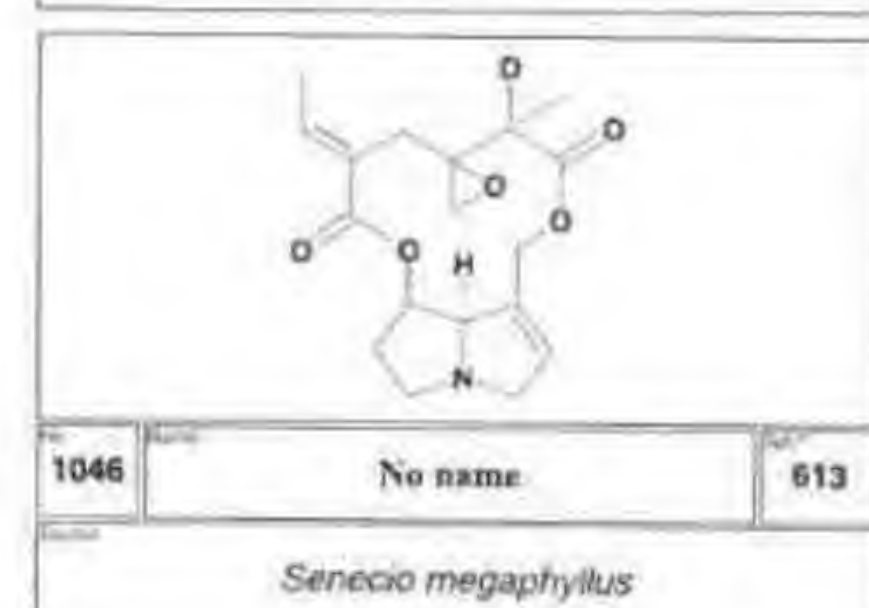
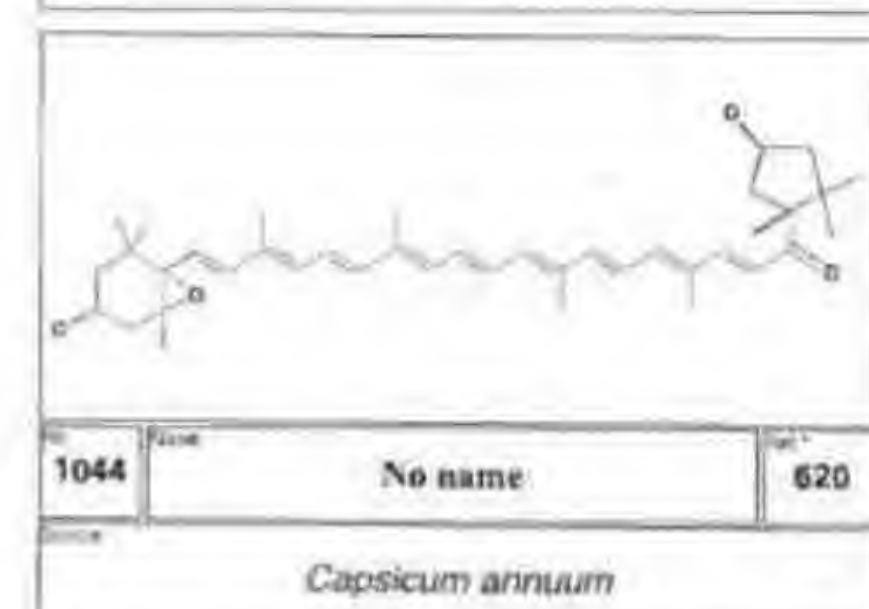
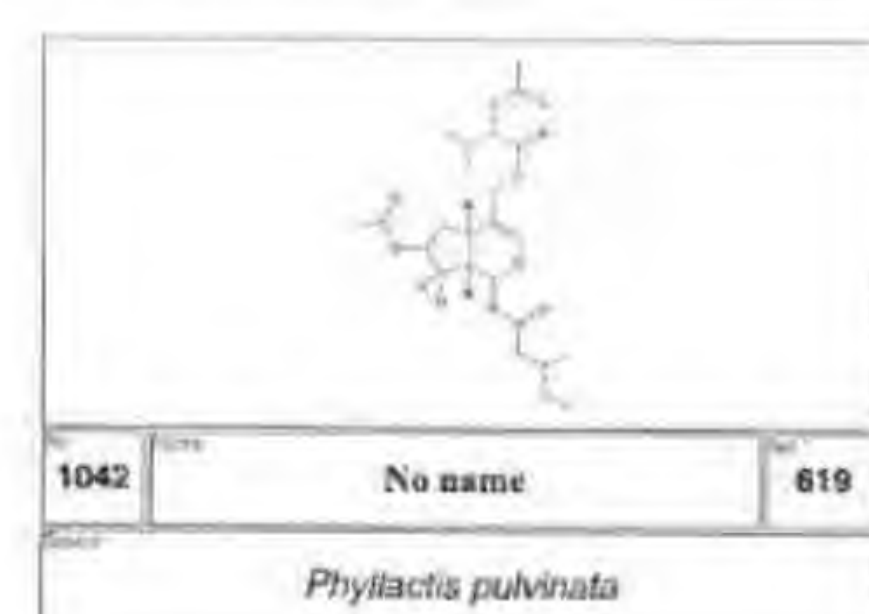
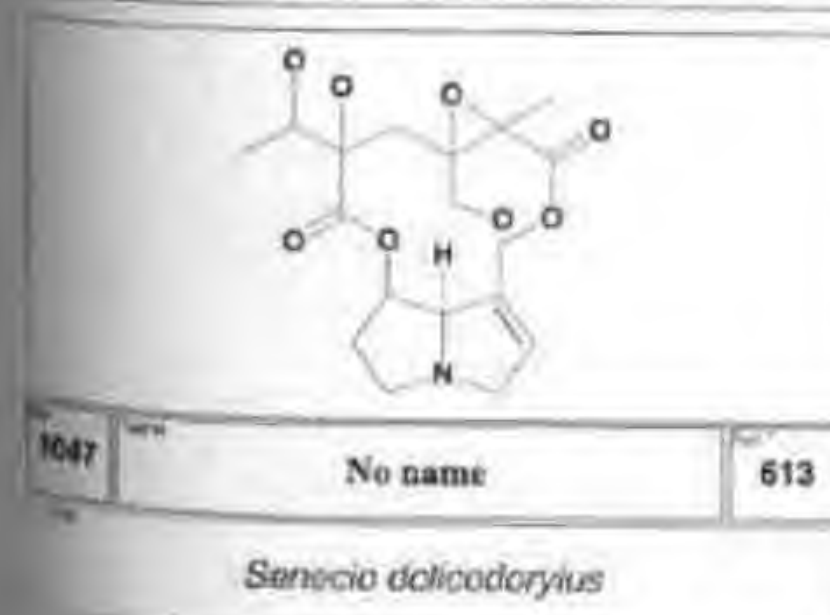
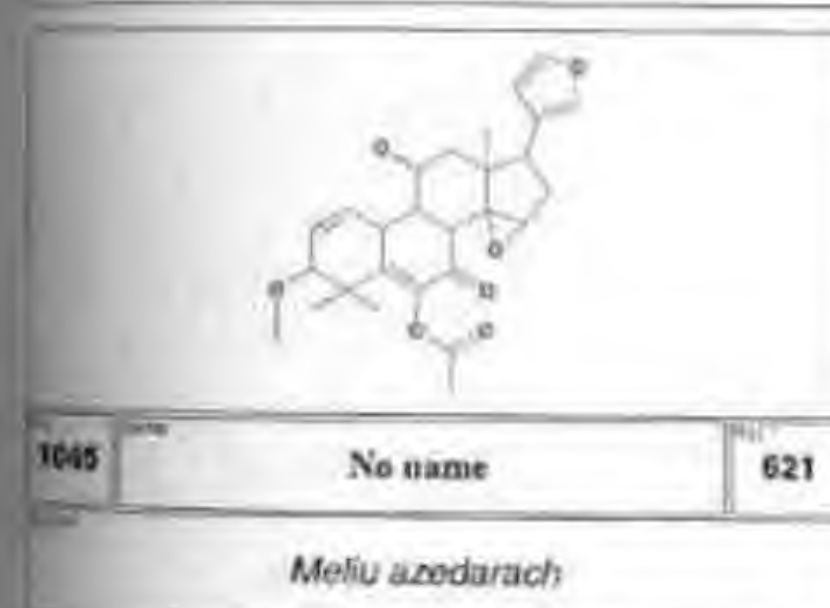
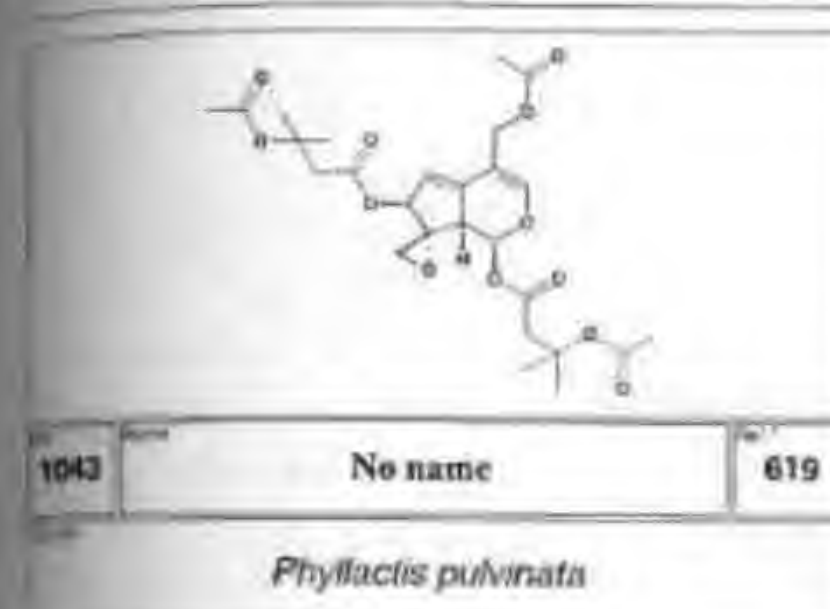
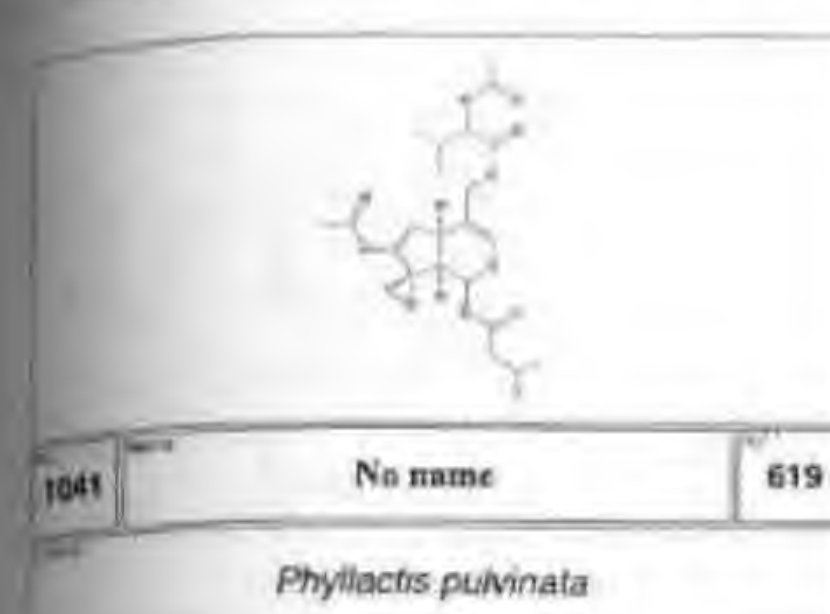
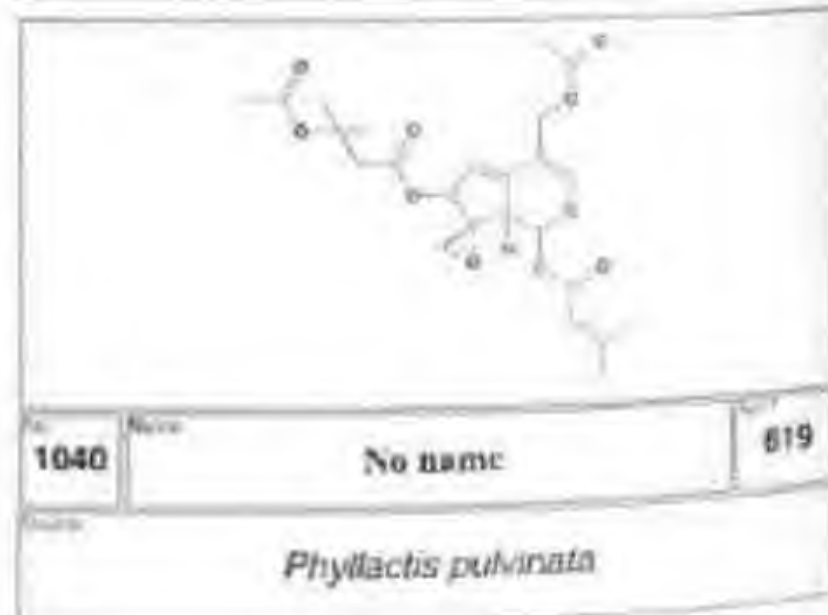
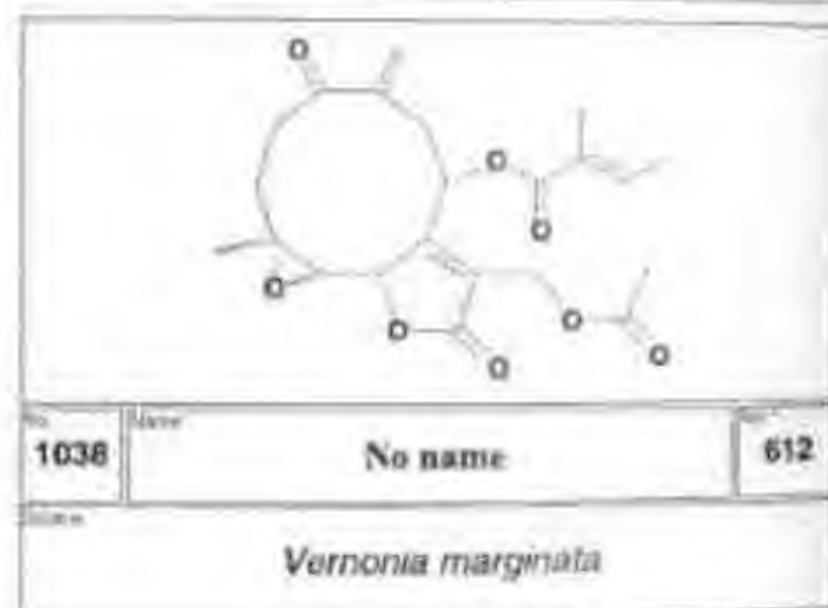
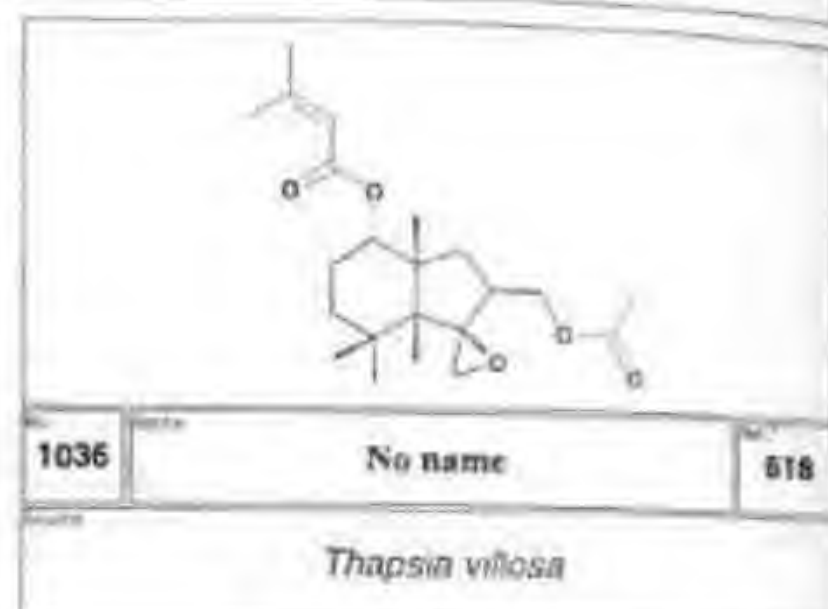
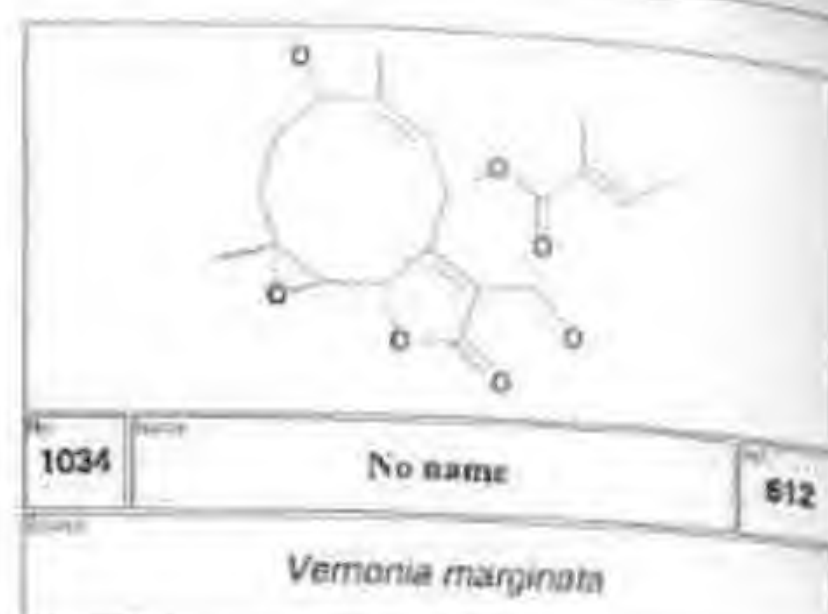
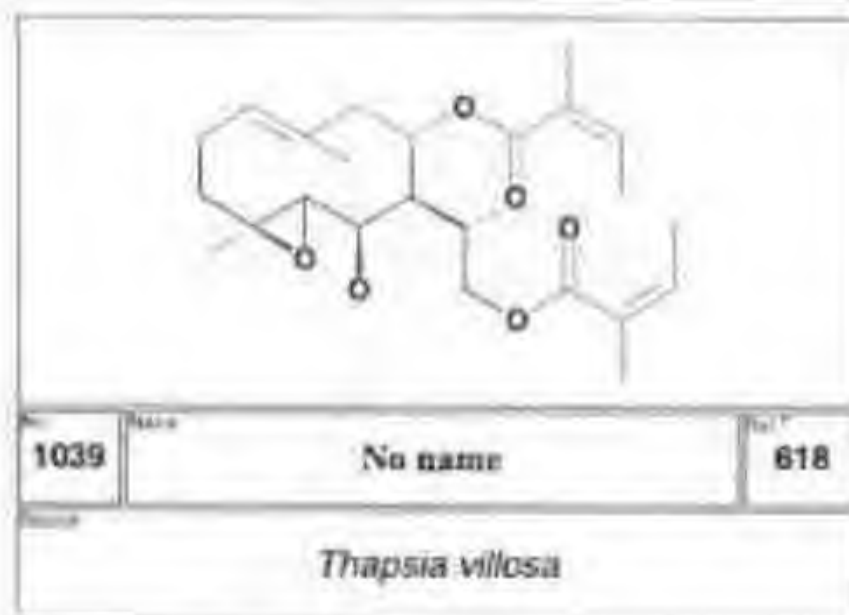
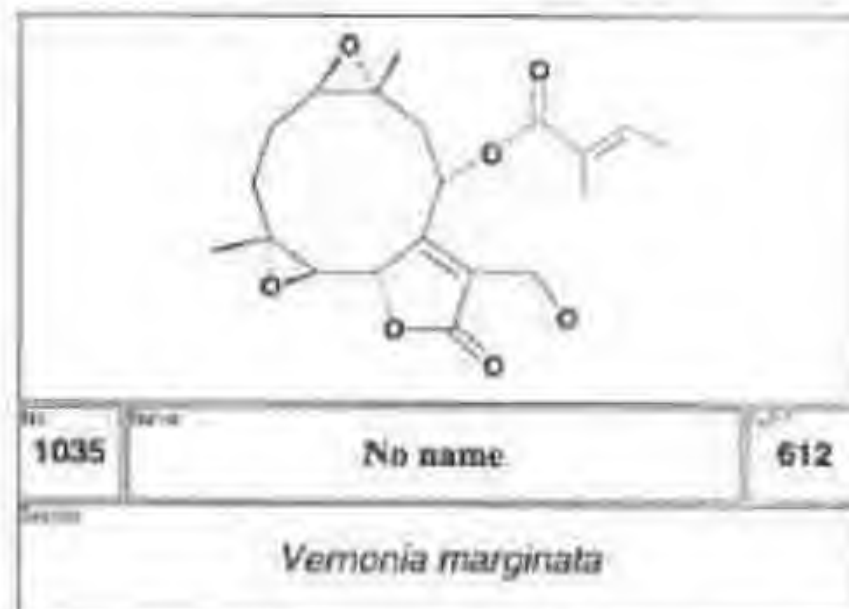


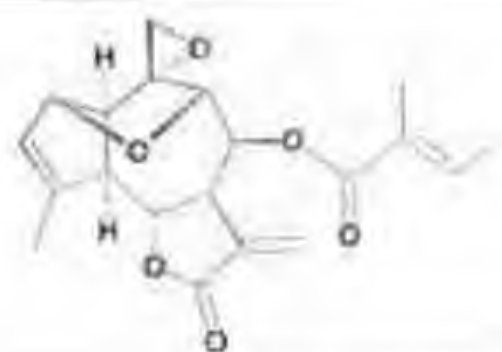
1000 No name 599

Rhizopus chinensis





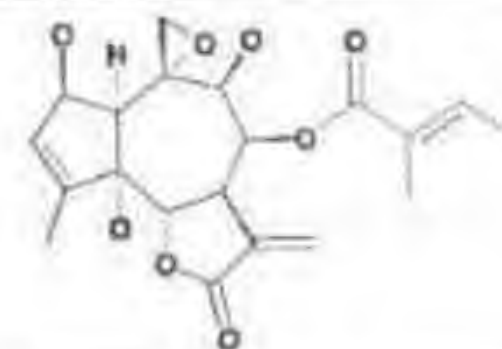




1049

Balansolid

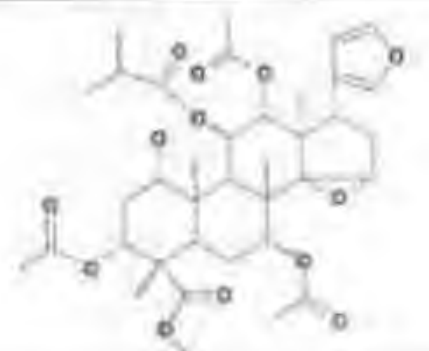
623

Bejaranea balansae

1051

No name

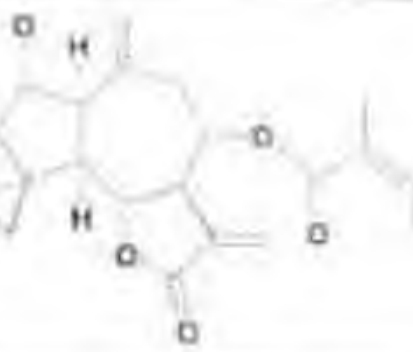
623

Bejaranea balansae

1053

No name

625

Turraea floribunda

1050

No name

624

Centaurea uniflora

1052

No name

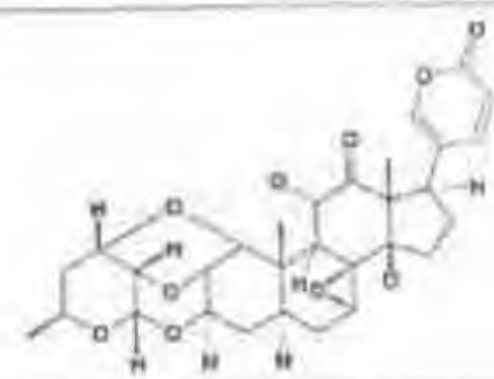
625

Turraea floribunda

1054

No name

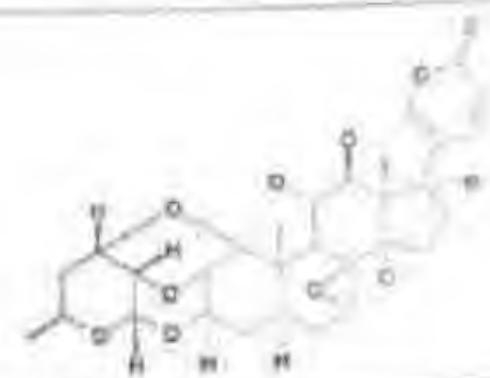
625

Turraea floribunda

1055

Orbicuside A

626

Gotyledon orbiculata

1056

Orbicuside B

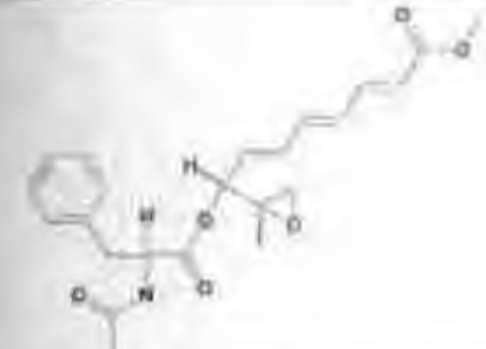
626

Gotyledon orbiculata

1057

Hazantiphylline

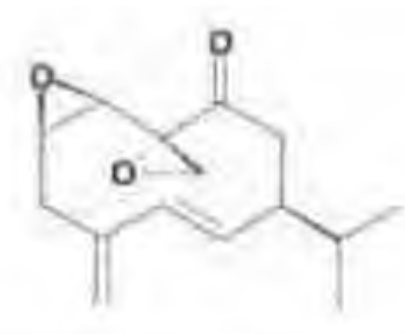
627

Hazunia modesta

1059

AK-Toxin II methyl ester

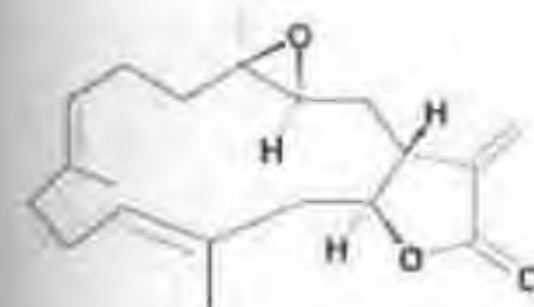
628



1060

(-)-Periplanone B

629



1061

(±)-Isolobophytolide

630



1062

(-)-Phyllanthostatin

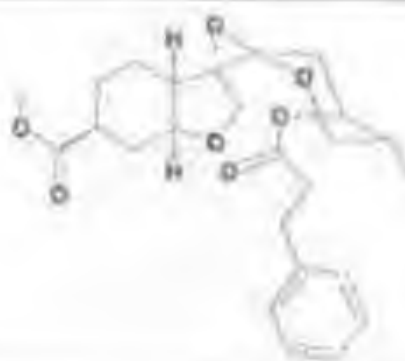
631



1063

(±)-Disparlure

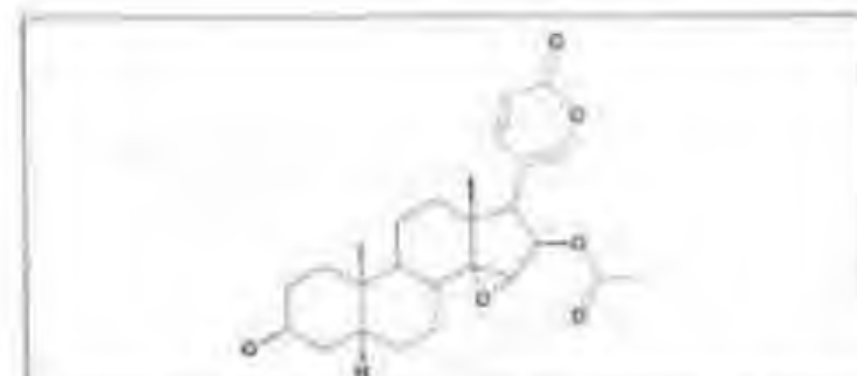
632



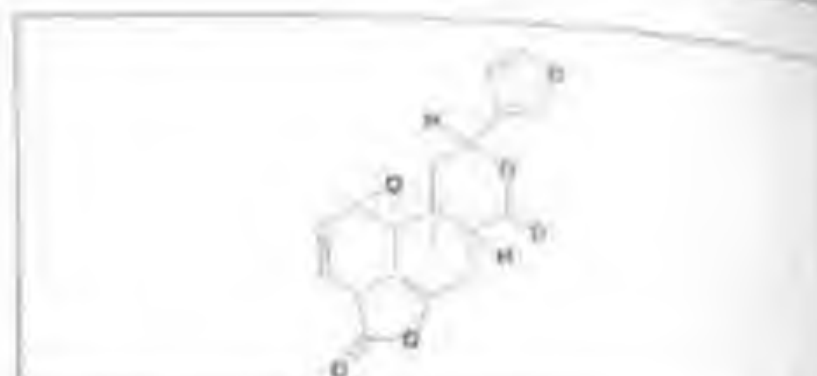
1064

(±)-Phyllanthocin

633

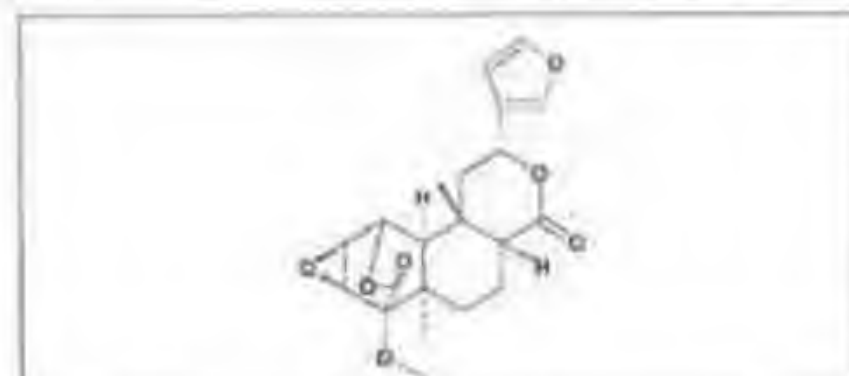


1065 Cinobufagin 634



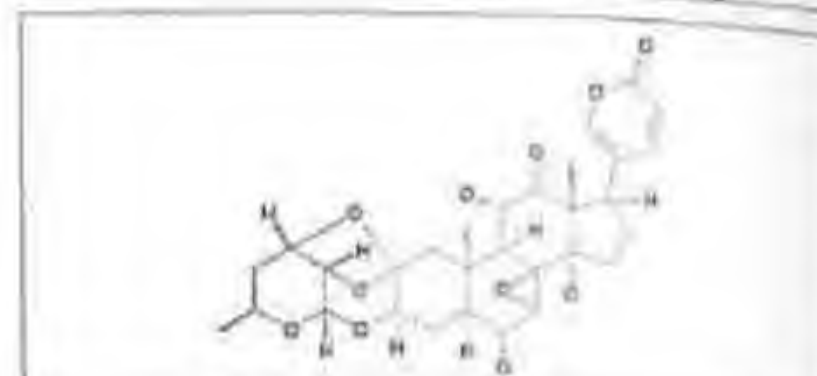
1066 No name 635

Salvia lineata



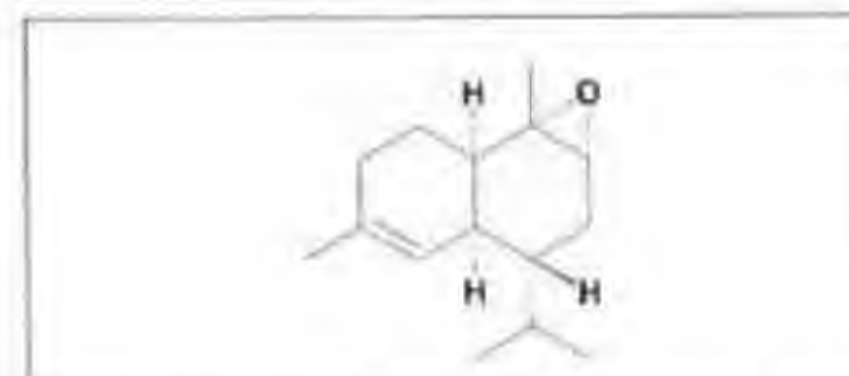
1067 Palmaloside A 636

Jateorhiza palmata



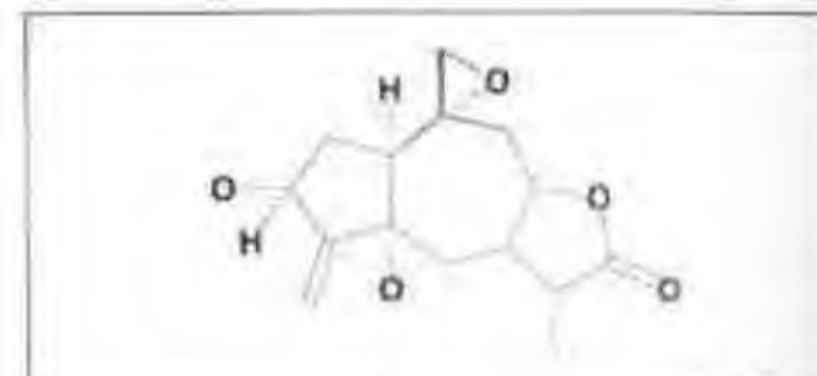
1068 Orbucoside C 637

Cotyledon orbiculata



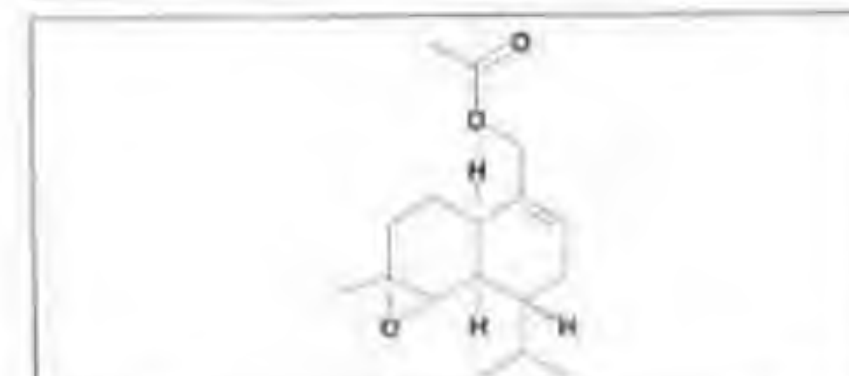
1069 No name 638

Xenia species



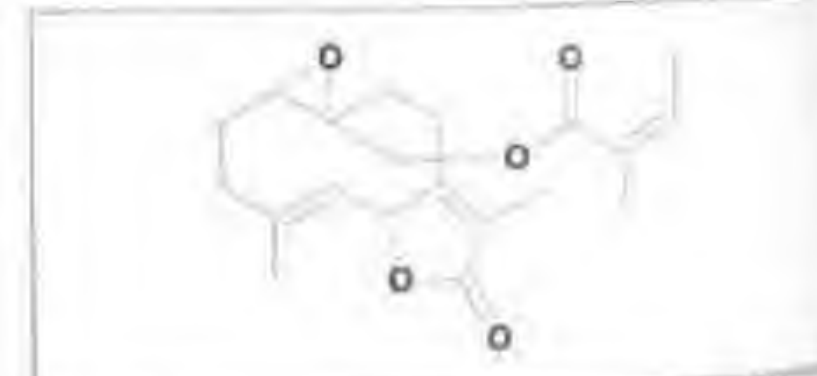
1070 No name 639

Arctotus arctotoides



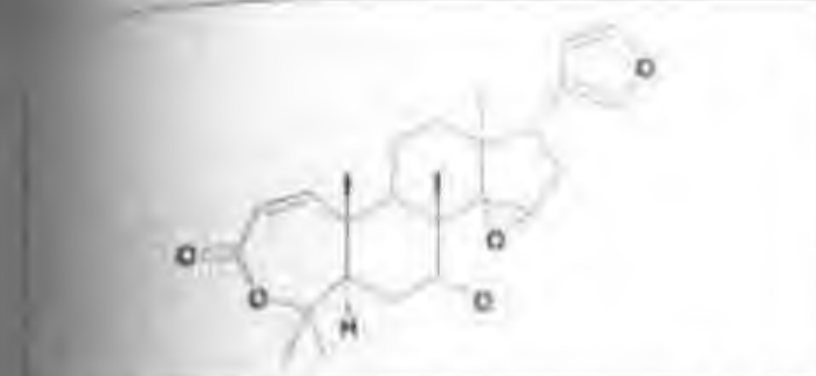
1071 No name 638

Xenia species



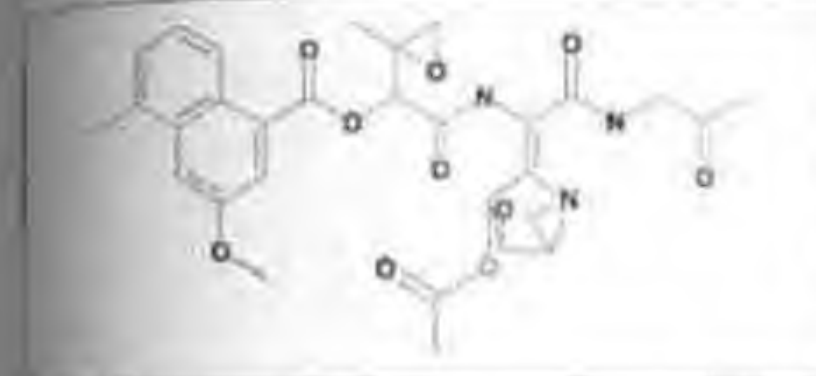
1072 Oxitorilolide 640

Torilis japonica



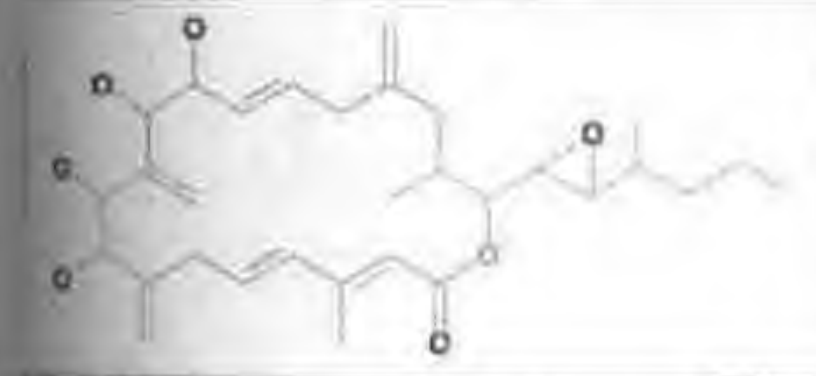
1073 Ouhanginone 641

Teclea oubanguensis



1075 Azinomycin A 643

Streptomyces griseofuscus S42227



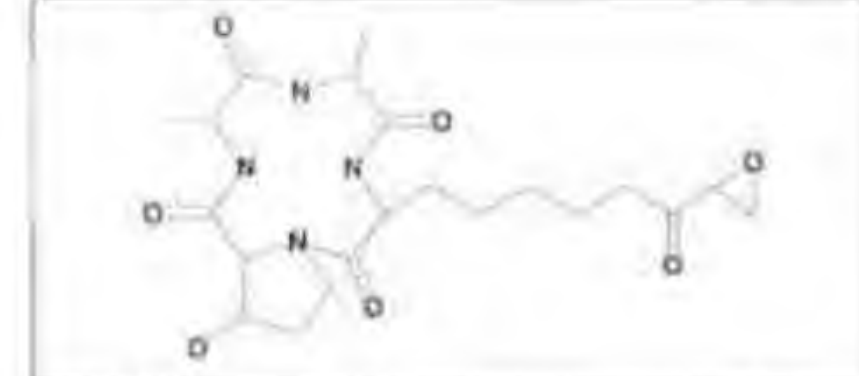
1077 Amphidinolide A 644

Amphidium species



1079 Scytophycin A 645

Scytonema pseudohofmanni



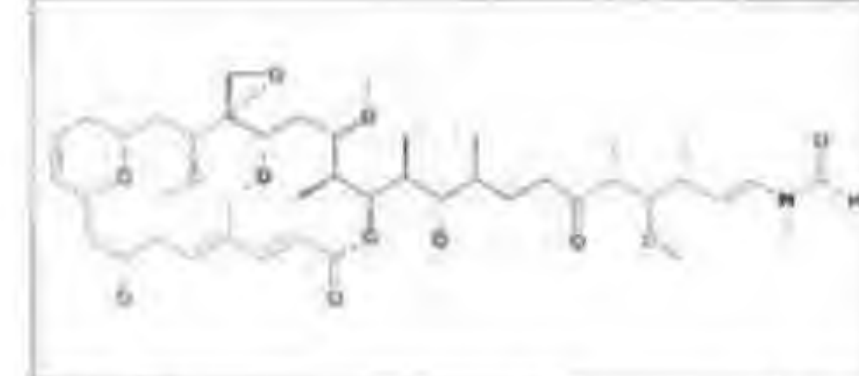
1074 HC-toxin-III 642

Helminthosporium carbonum



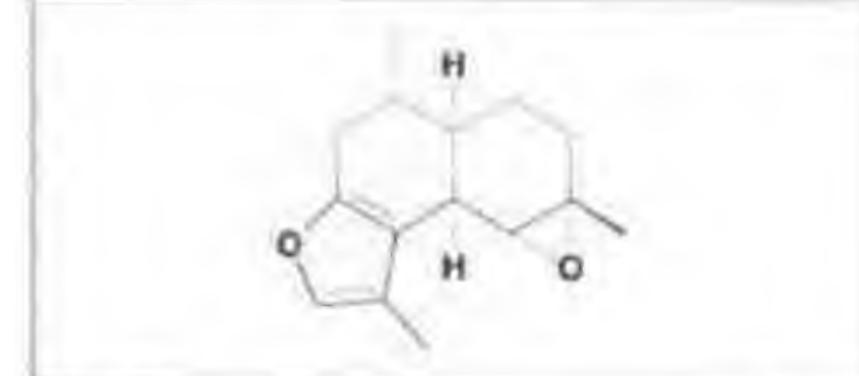
1076 Azinomycin B 643

Streptomyces griseofuscus S42227



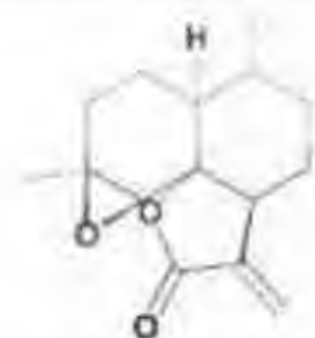
1078 Scytophycin B 645

Scytonema pseudohofmanni



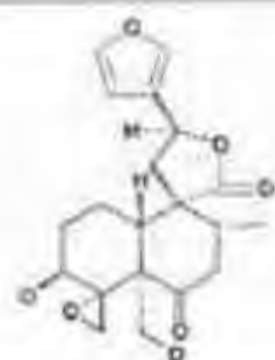
1080 No name 646

Baccharis species



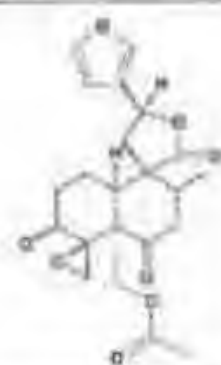
1081 Arteannuin C 647

Artemisia annua



1083 Teuconicin 649

Teucrium lepicepalum



1085 19-Acetyl teuconicin 649

Teucrium species



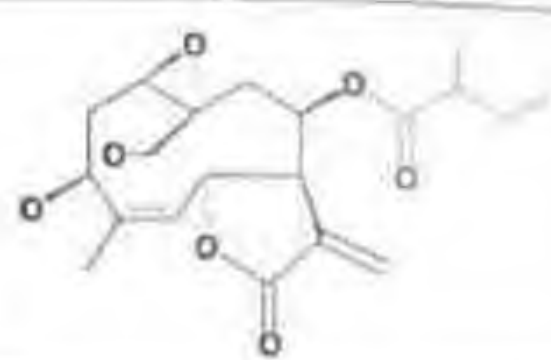
1087 No name 652

Vernonia erdverbenii



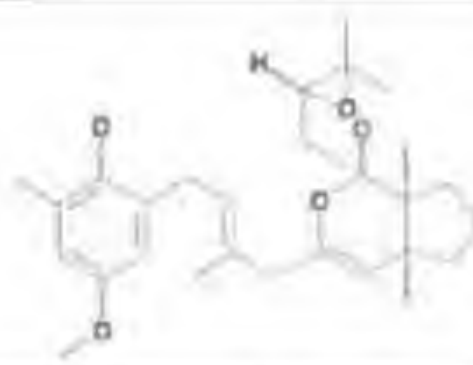
1082 No name 648

Ferula linkii



1084 No name 650

Tithonia rotundifolia



1086 Strictarposide 651

Cystoseira stricta



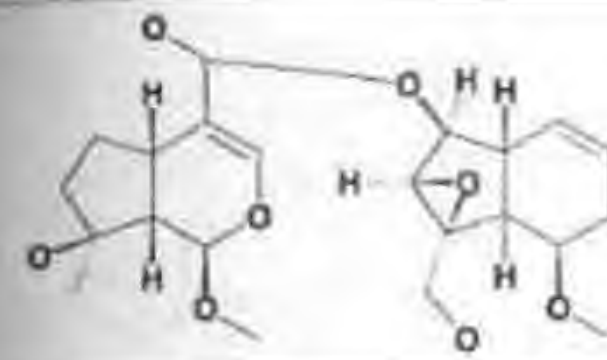
1088 (5R,6S,5'R,8'R)-Luteochrome 653

Ipomoea batatas



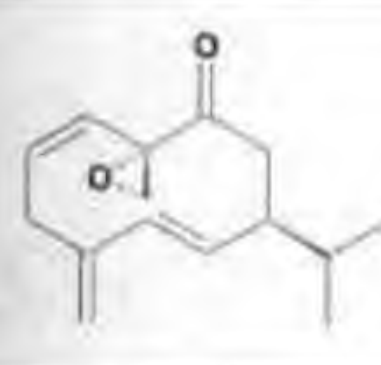
1089 (5R,6S,5'R,8'S)-Luteochrome 653

Ipomoea batatas



1091 Radiatoside 655

Argilia radiata



1093 Periplanon A 657

Periplaneta americana



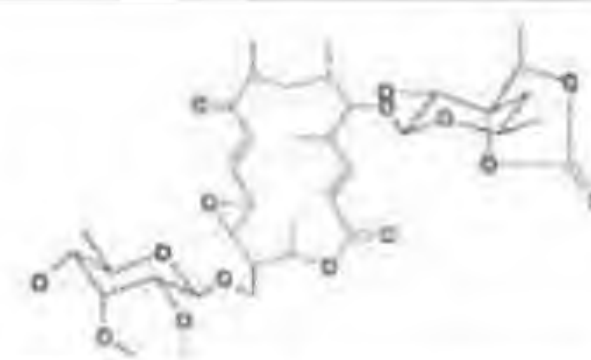
1095 Corianin 659

Coriaria japonica



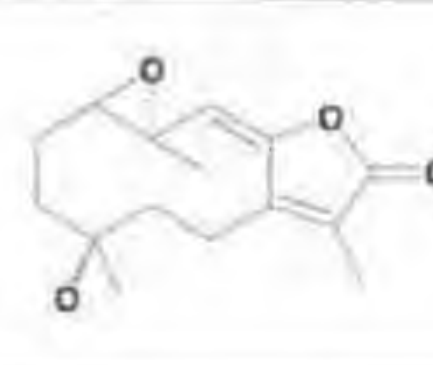
1090 Cucurbitaxanthin B 654

Cucurbita maxima



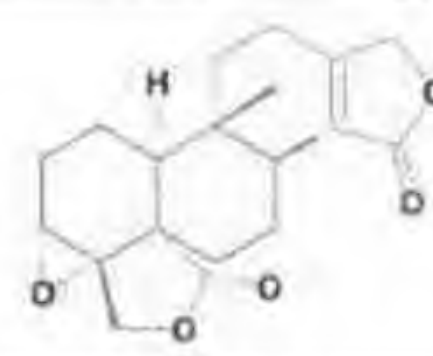
1092 Aldgamycin G 656

Streptomyces avidinii



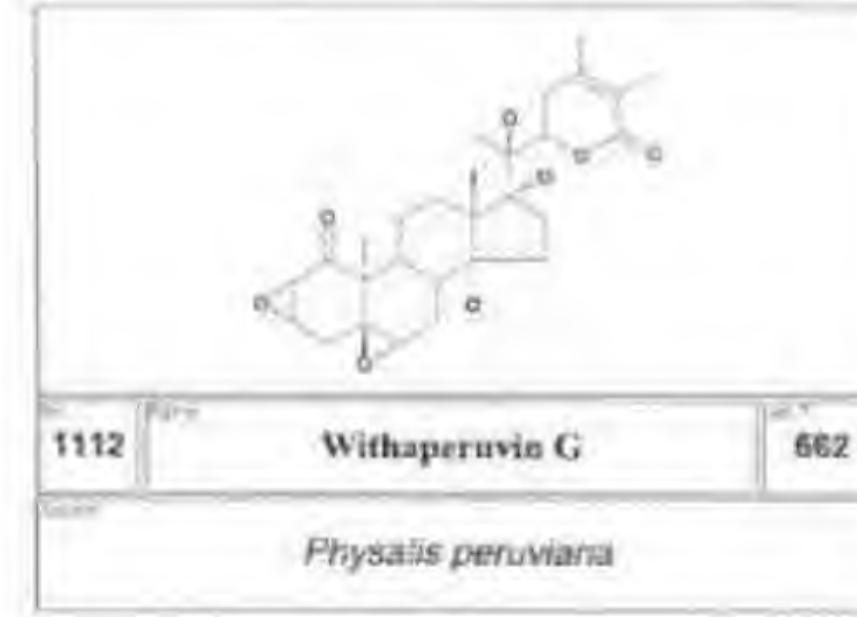
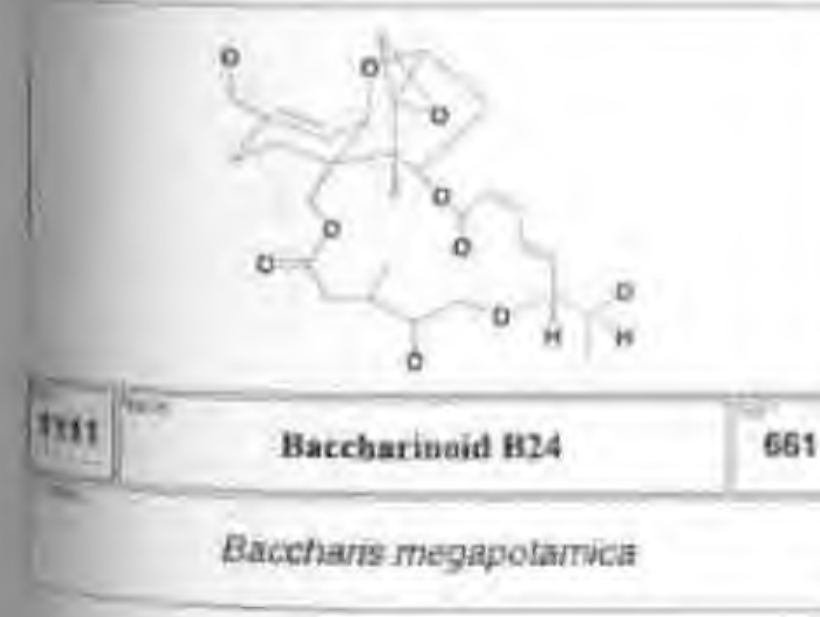
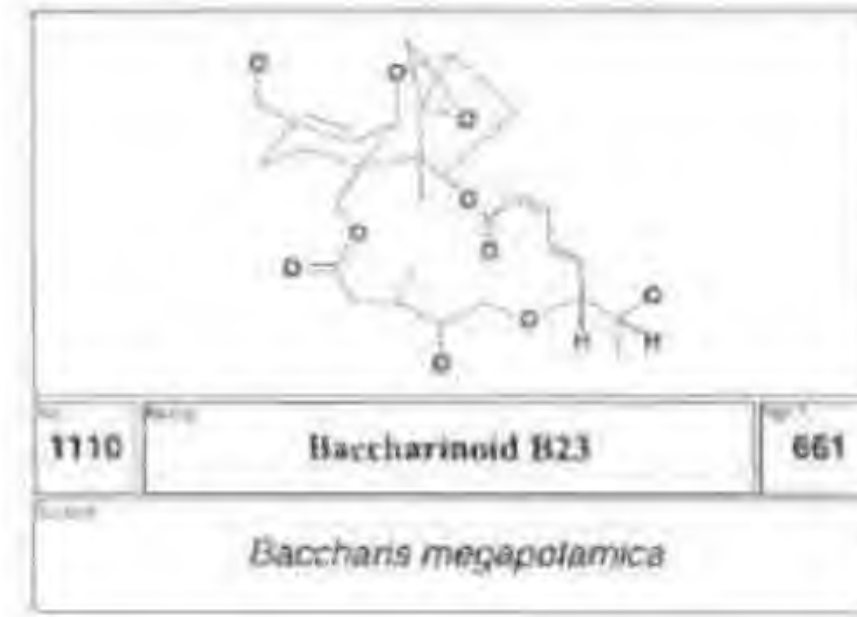
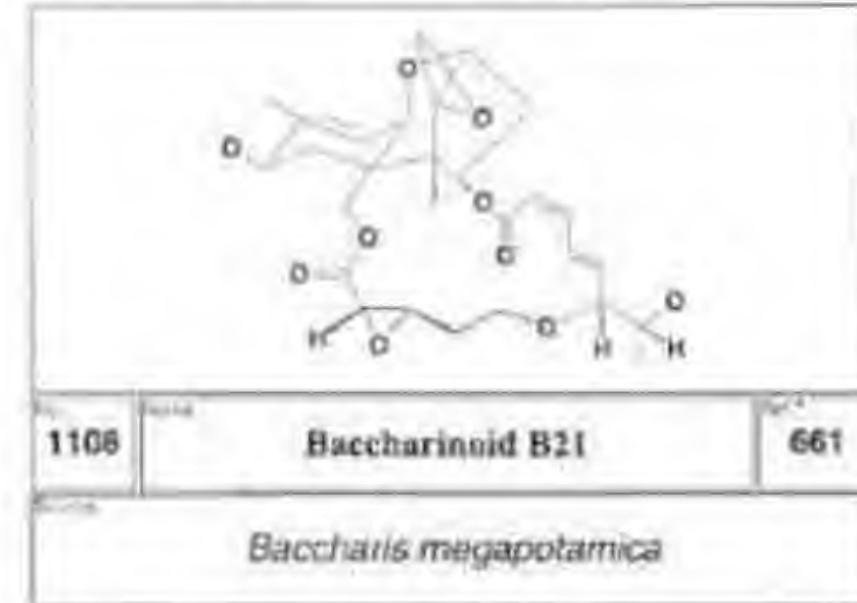
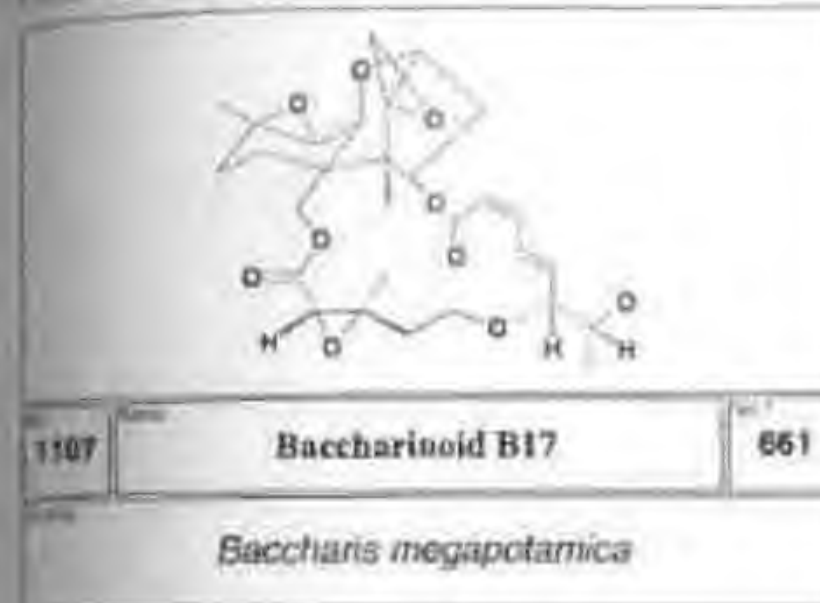
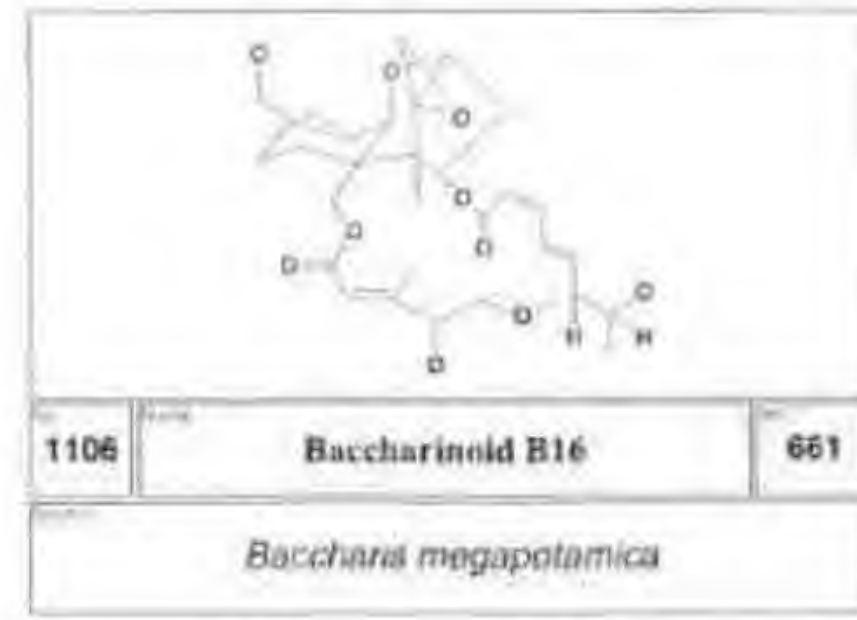
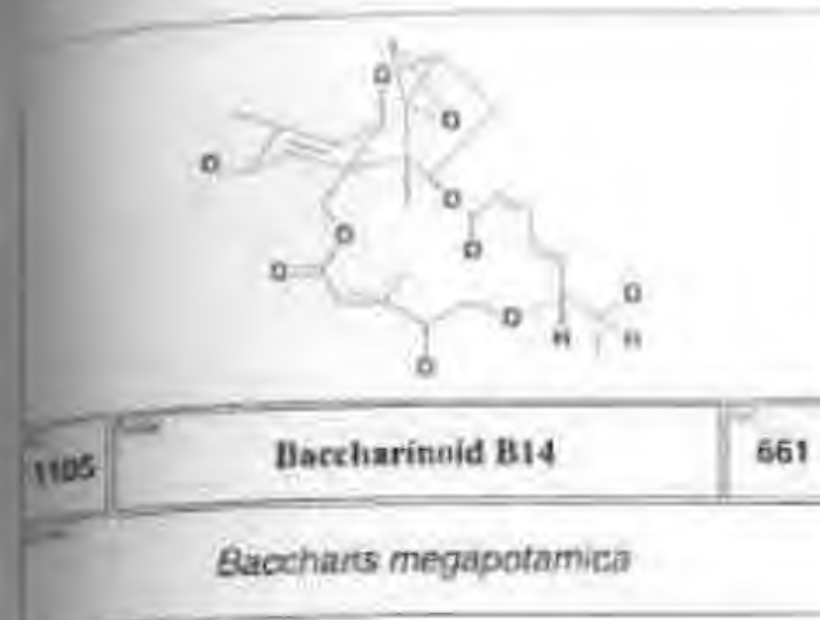
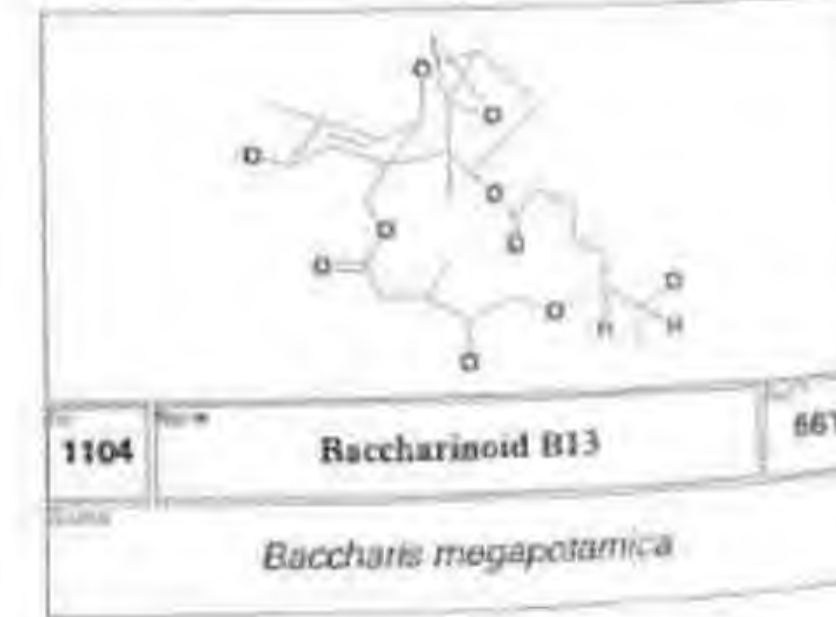
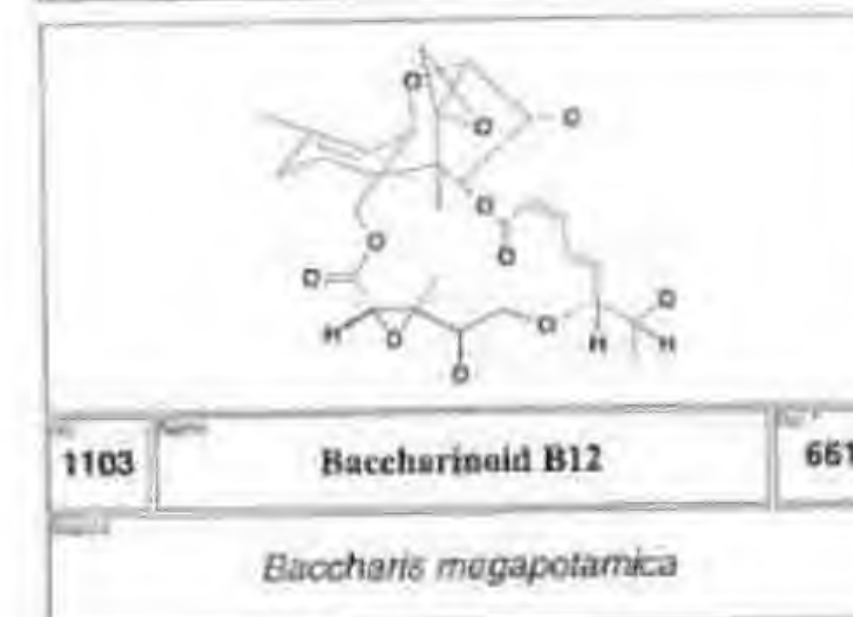
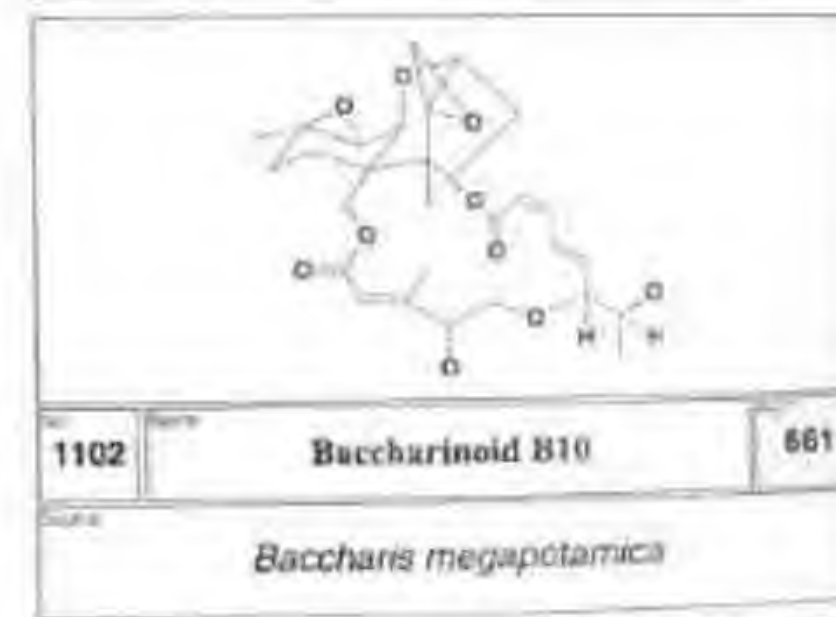
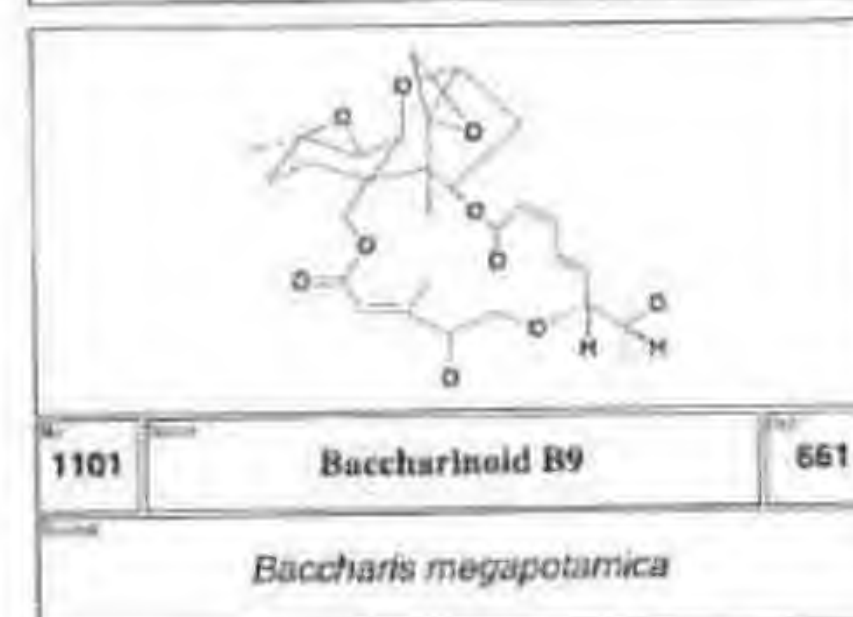
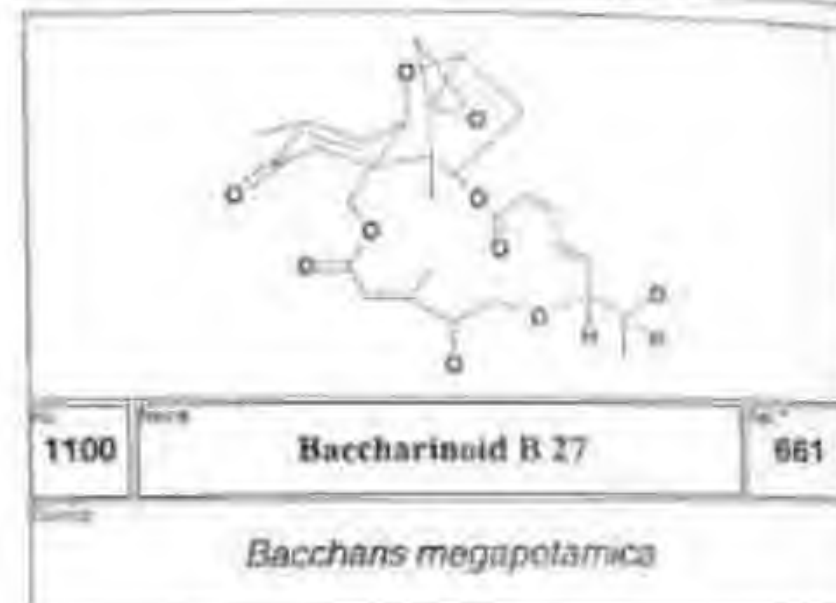
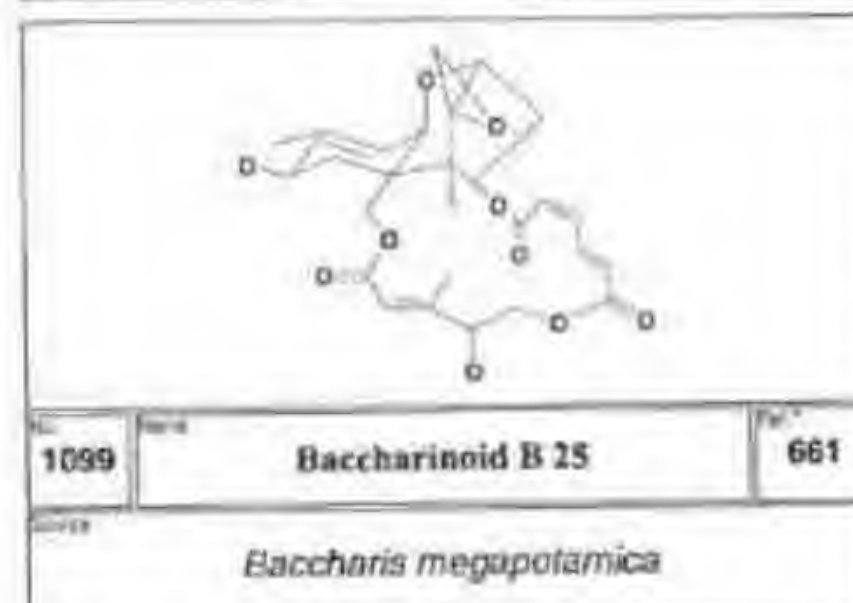
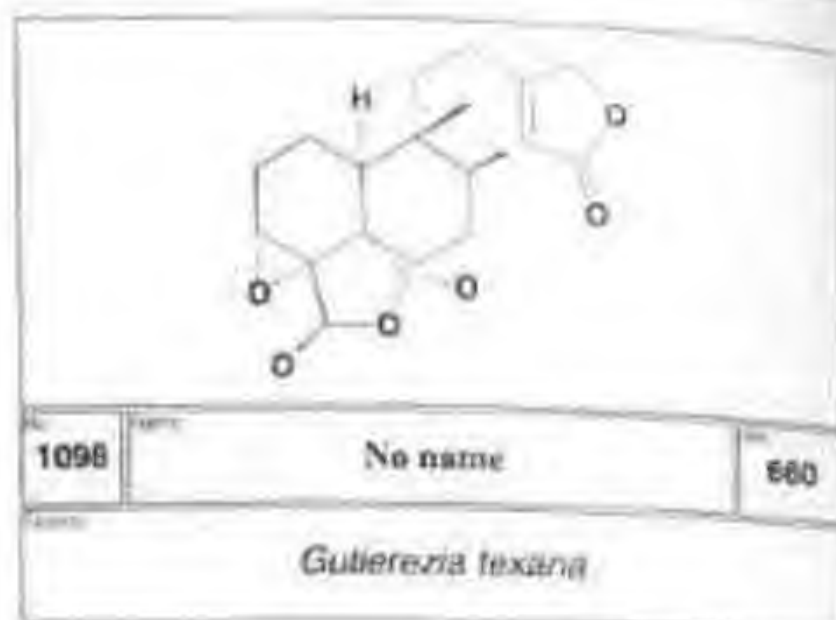
1094 No name 658

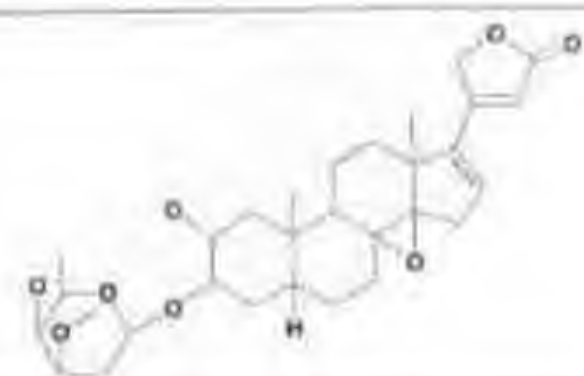
Smyrnium craticum



1096 No name 660

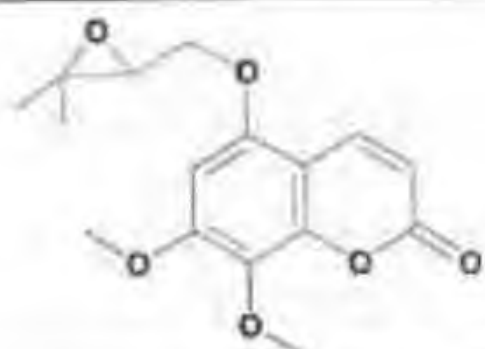
Gutierrezia texana





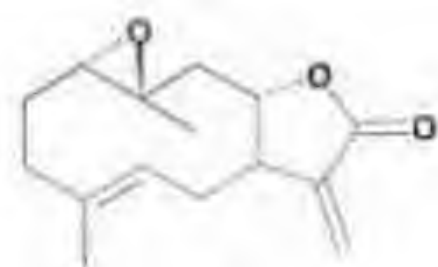
1113 Kaneroside 663

Nerium oleander



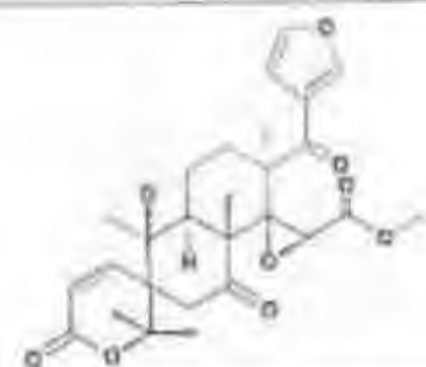
1115 Neoartanin epoxide 664

Artemisia laciniata



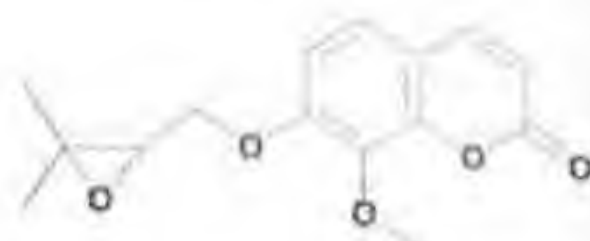
1117 No name 665

Critonia hebebolrya



1119 Pedonin 667

Harrisonia abyssinica



1114 Lacinartine epoxide 664

Artemisia laciniata



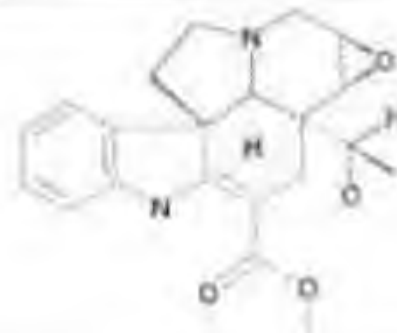
1116 No name 665

Critonia hebebolrya



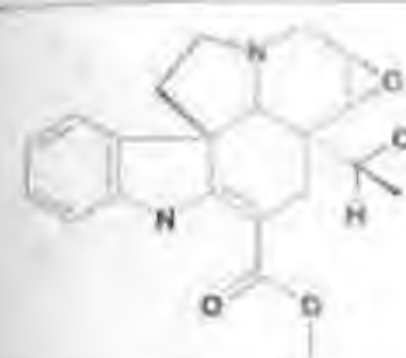
1118 Zederone 666

Zedoariae rhizoma



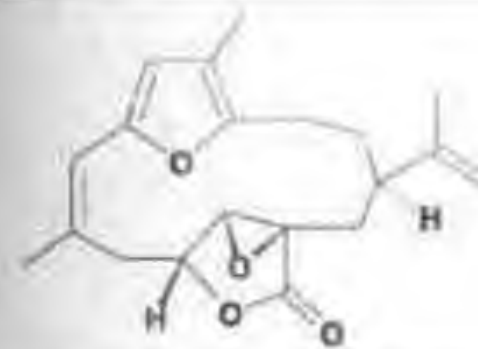
1120 (19R)-Epimisiline 668

Petchia ceylanica



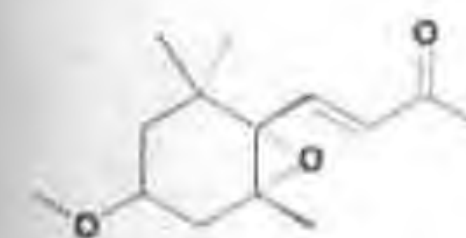
1121 (19S)-Epimisiline 668

Petchia ceylanica



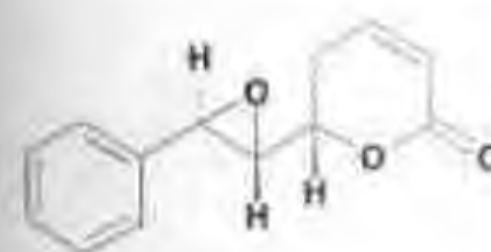
1123 Coralloidolide A 670

Alcyonium coralloides



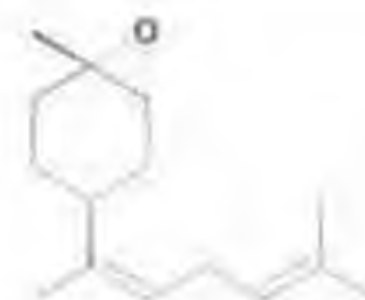
1125 Icariside B2 672

Epimedium grandiflorum var.
thunbergianum



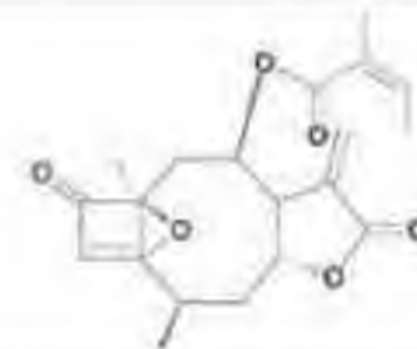
1137 No name 674

Goniolanthus macrophyllus



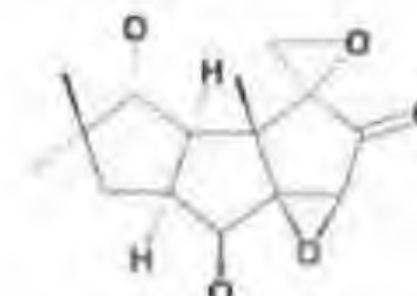
1122 No name 669

Nezara viridula



1124 Ladibranolide 671

Viguiera ladibractata

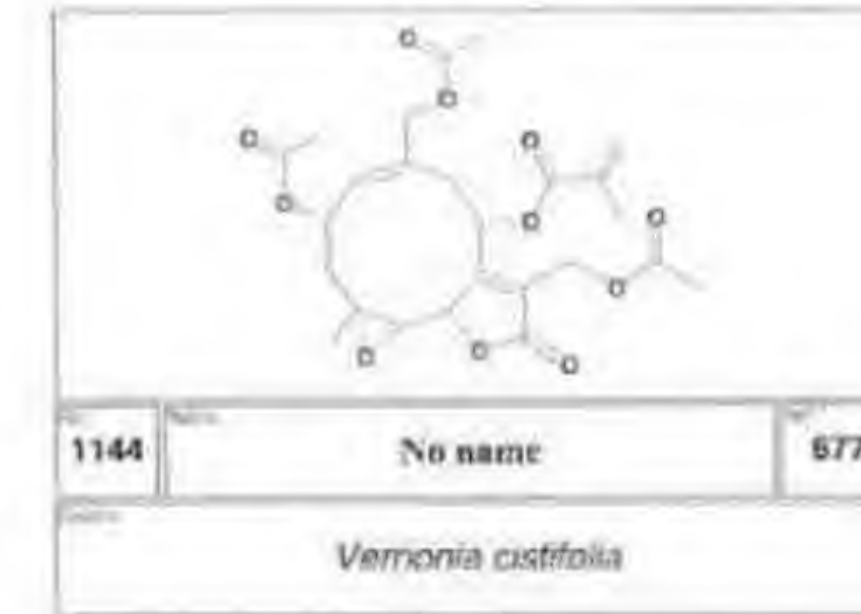
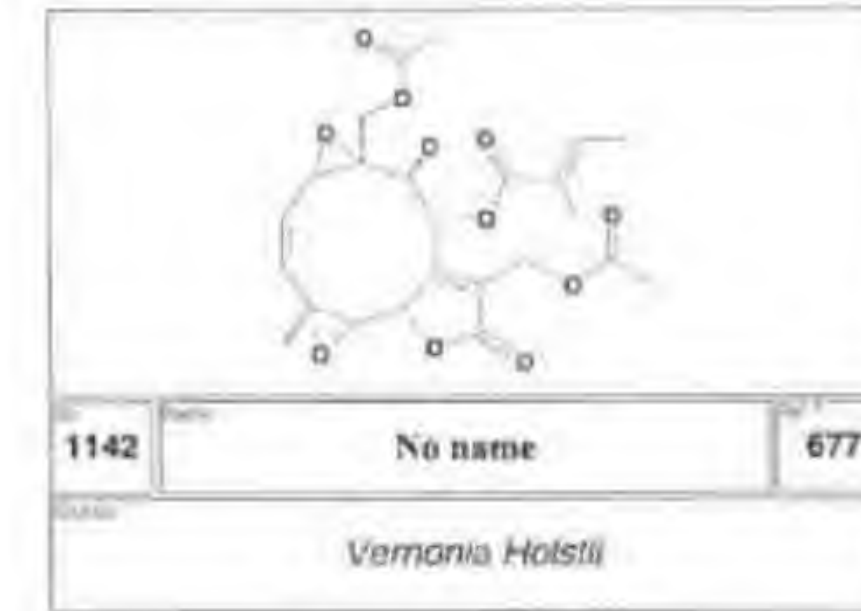
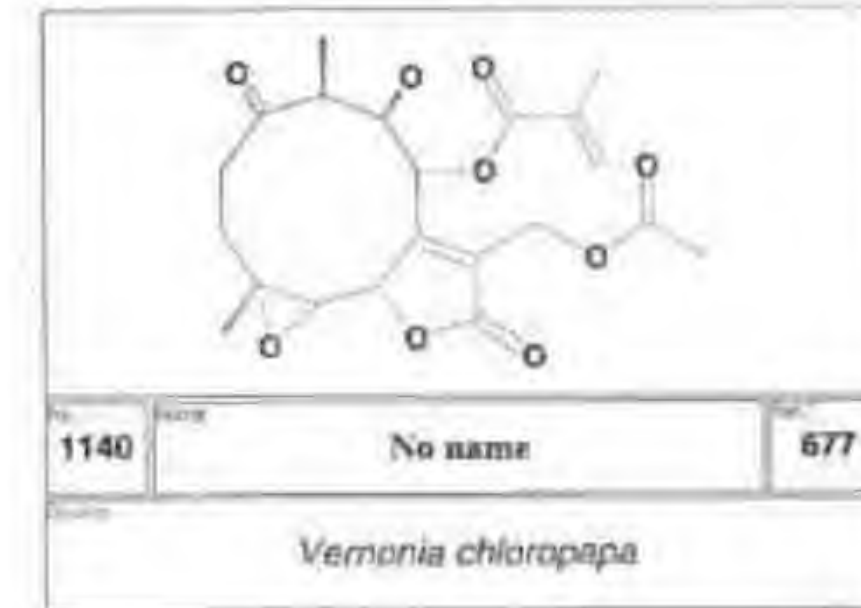
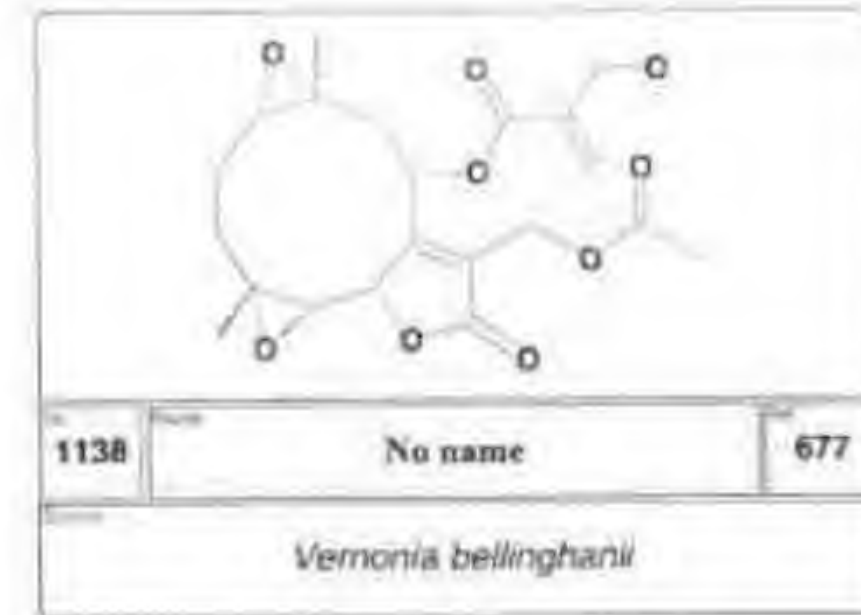
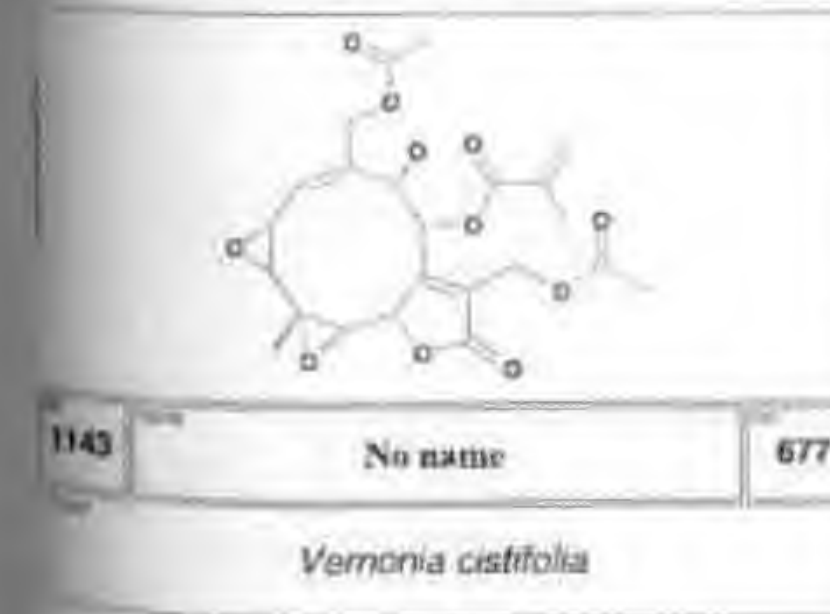
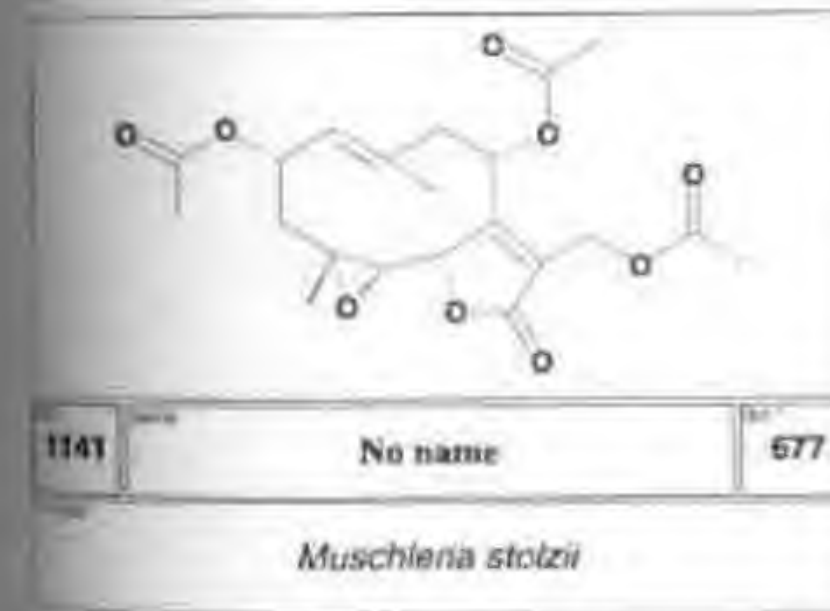
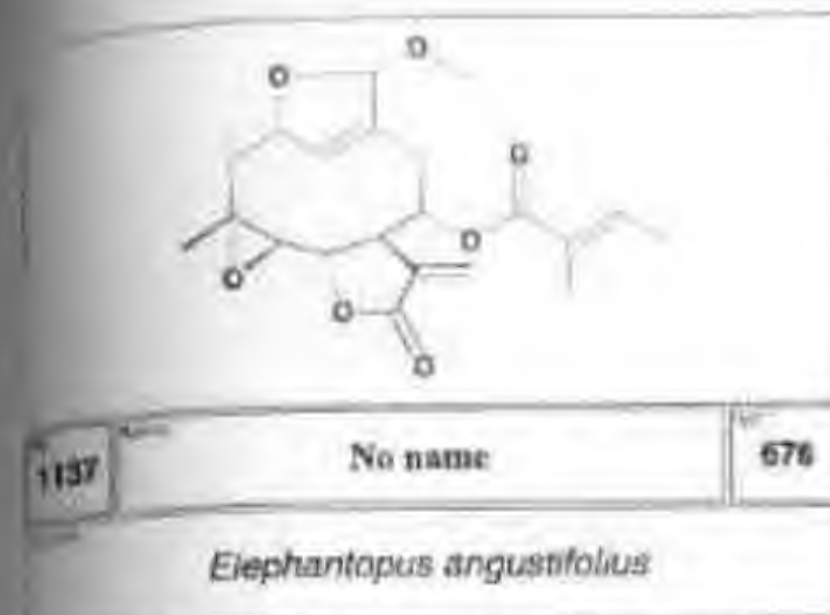
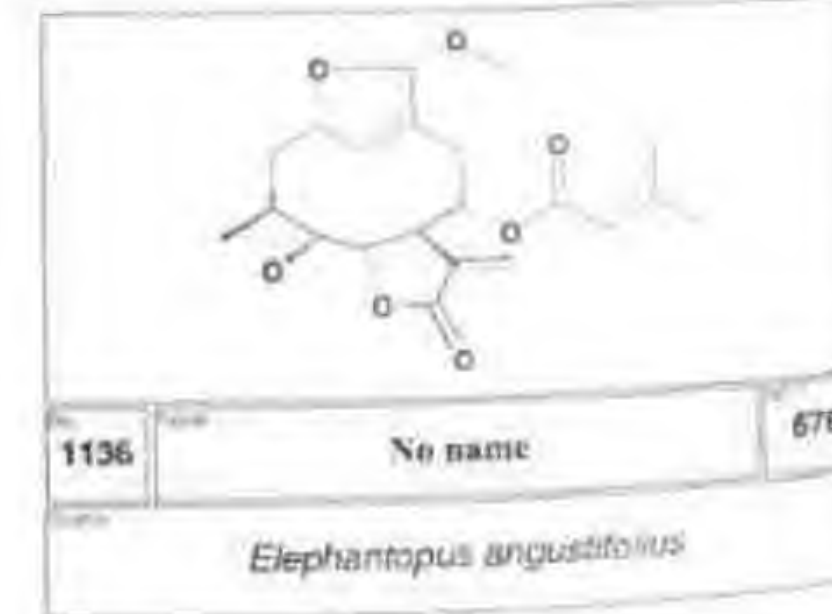
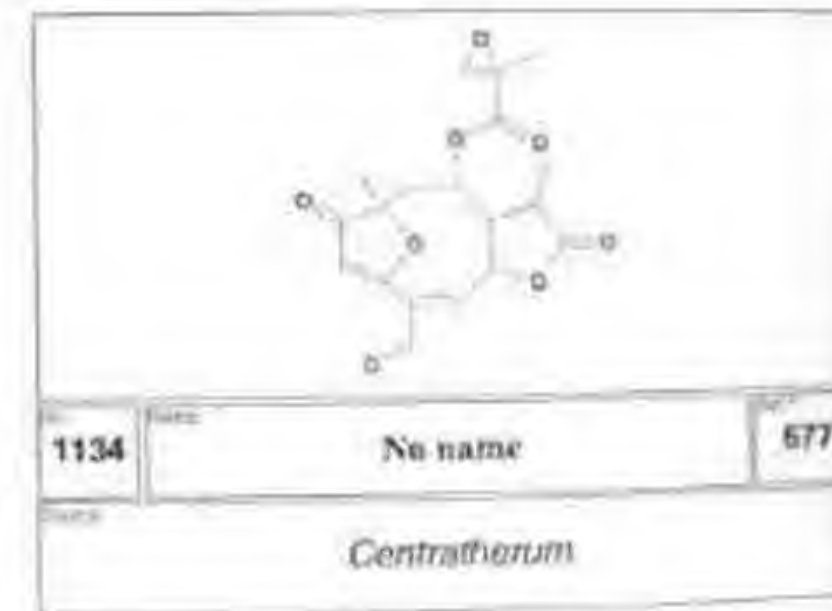
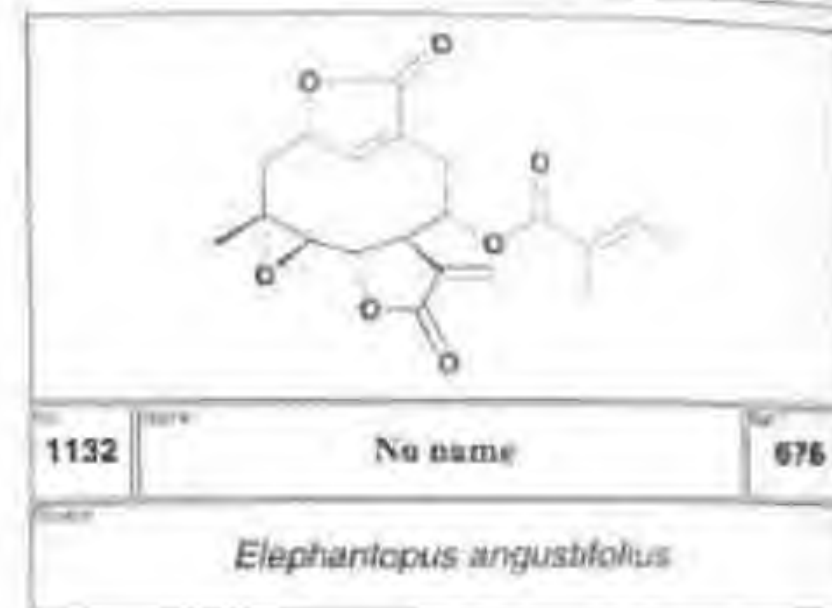
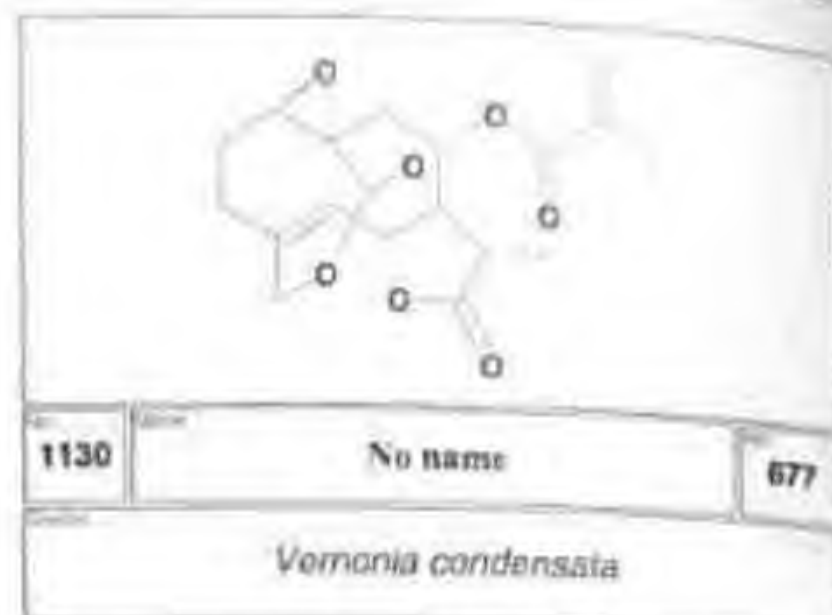
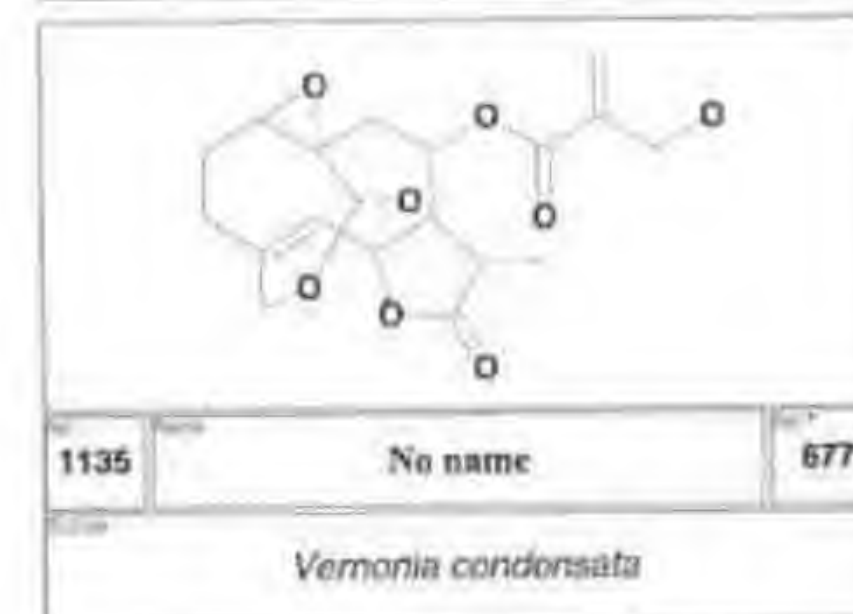
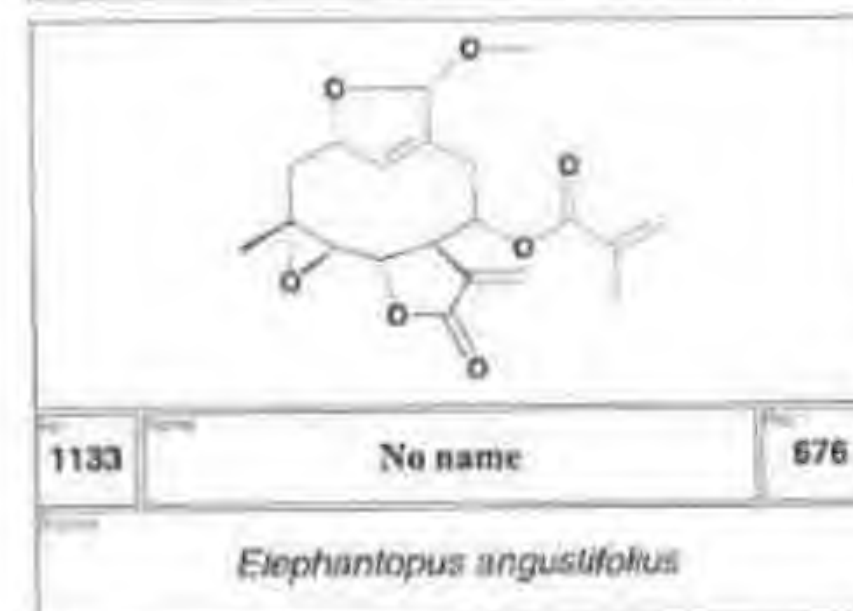
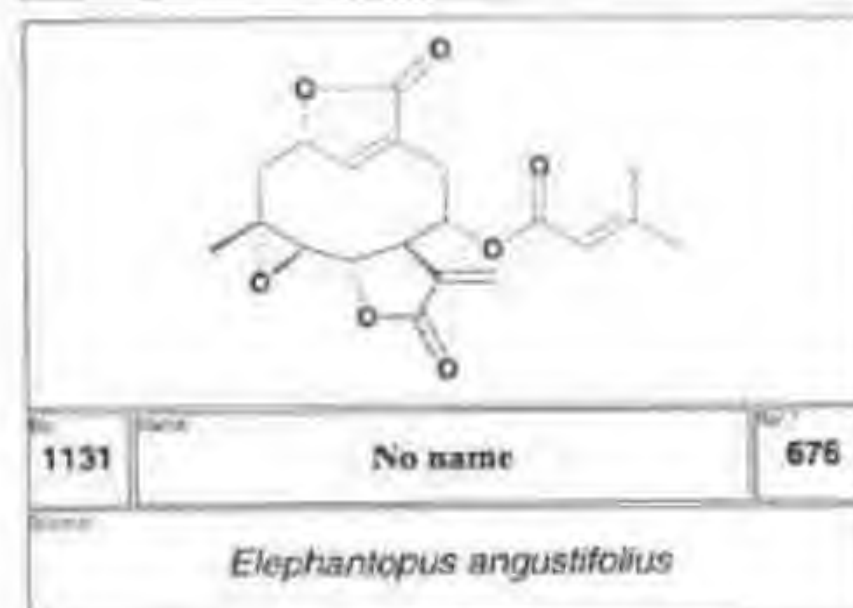
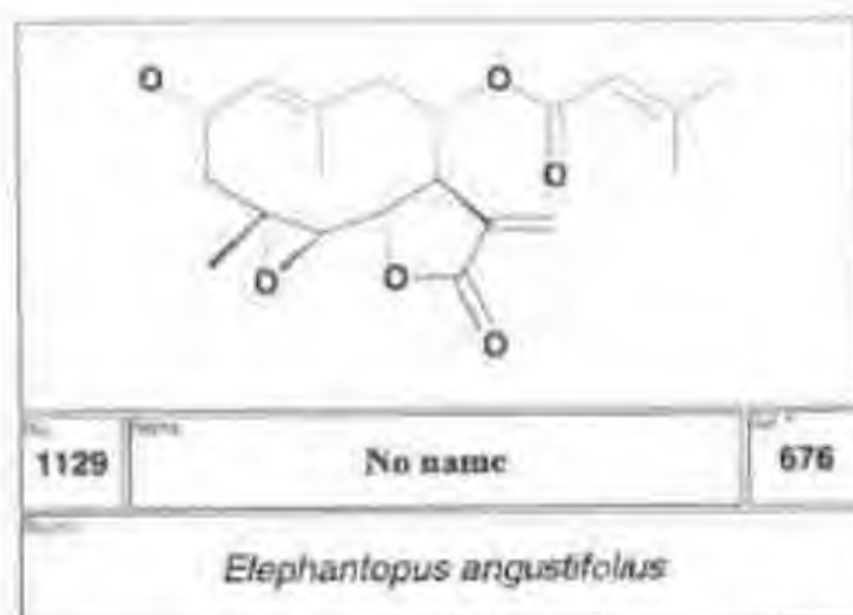


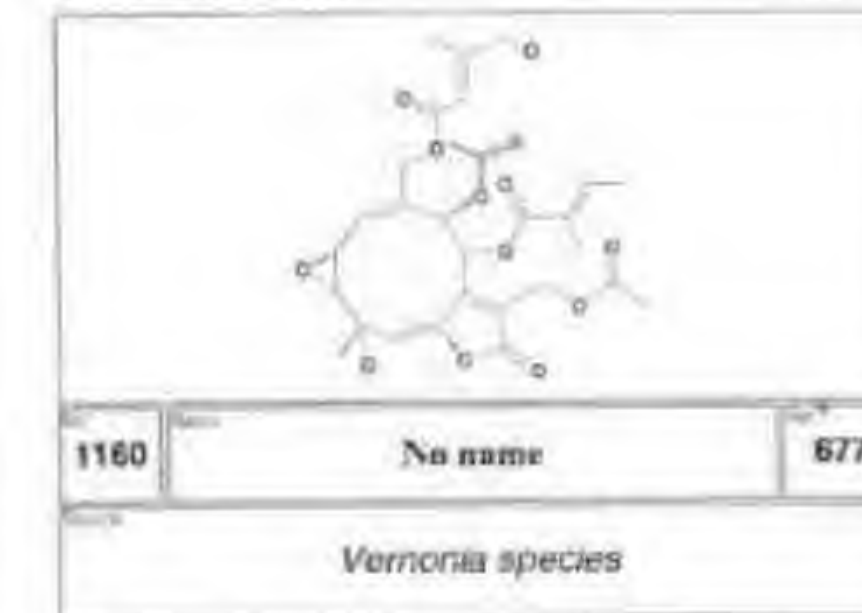
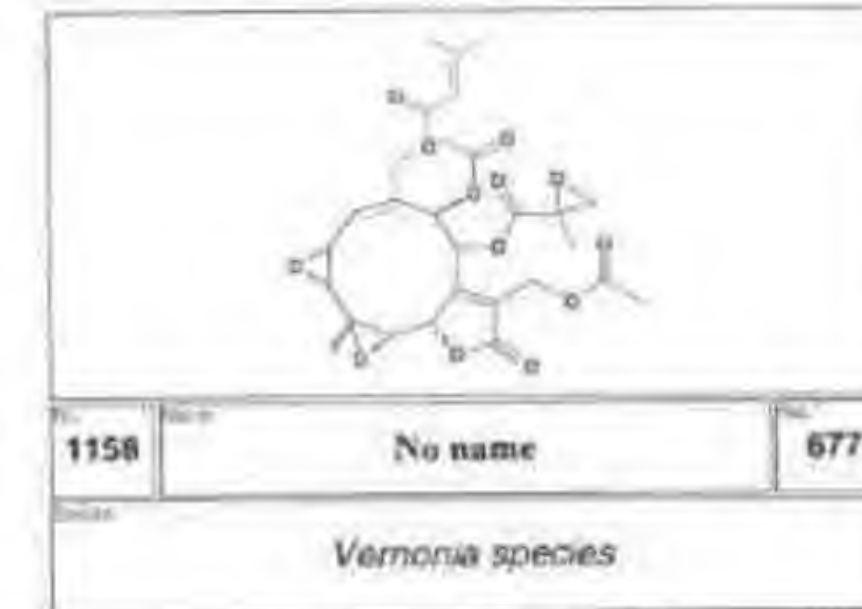
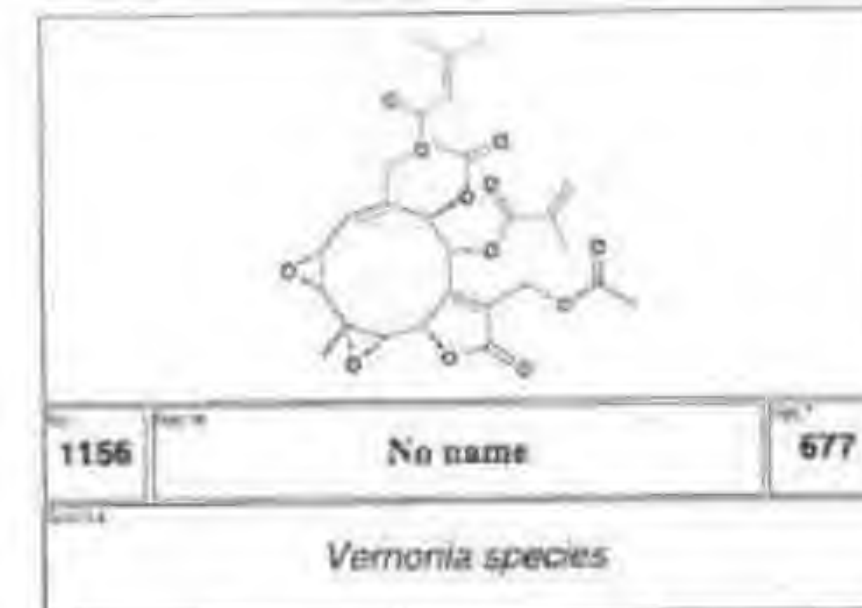
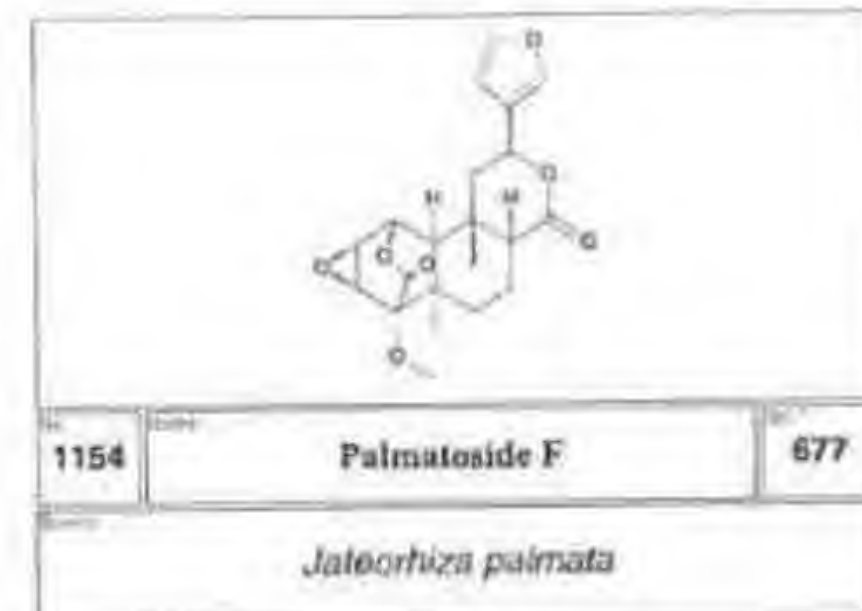
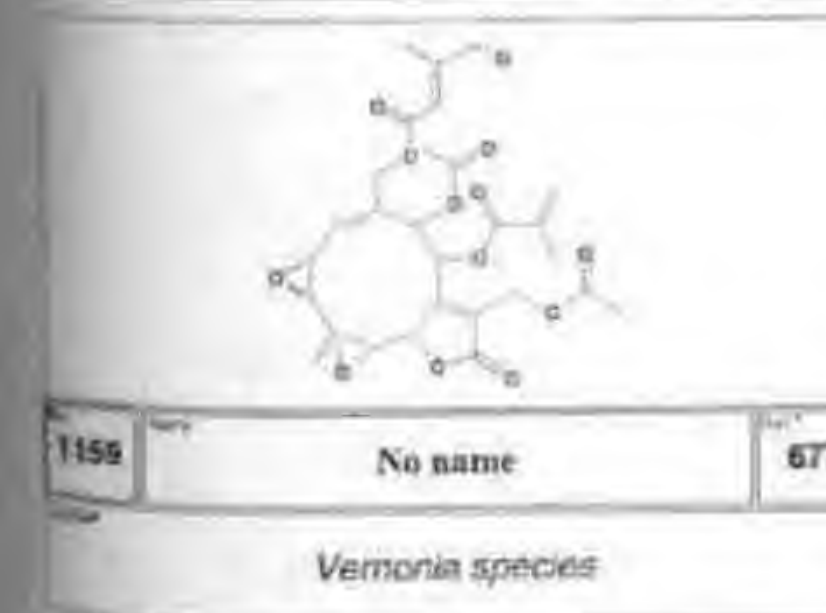
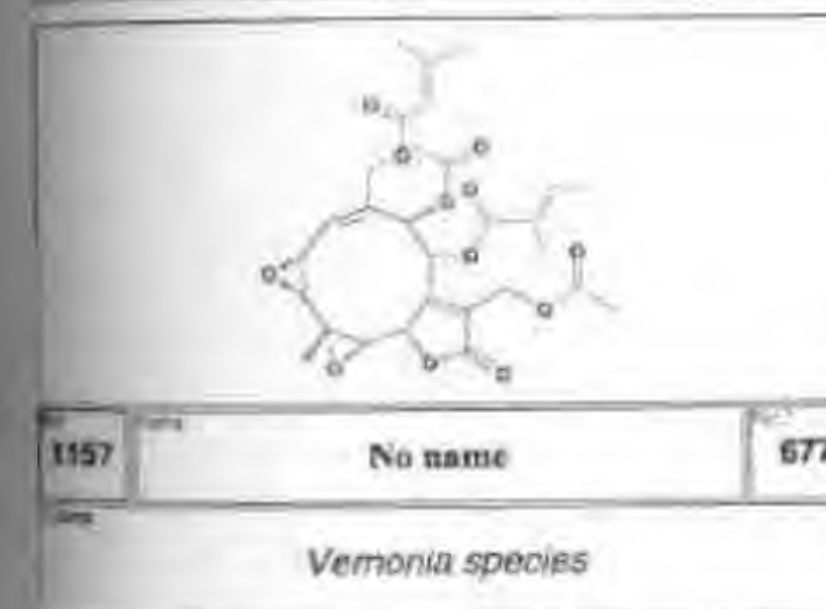
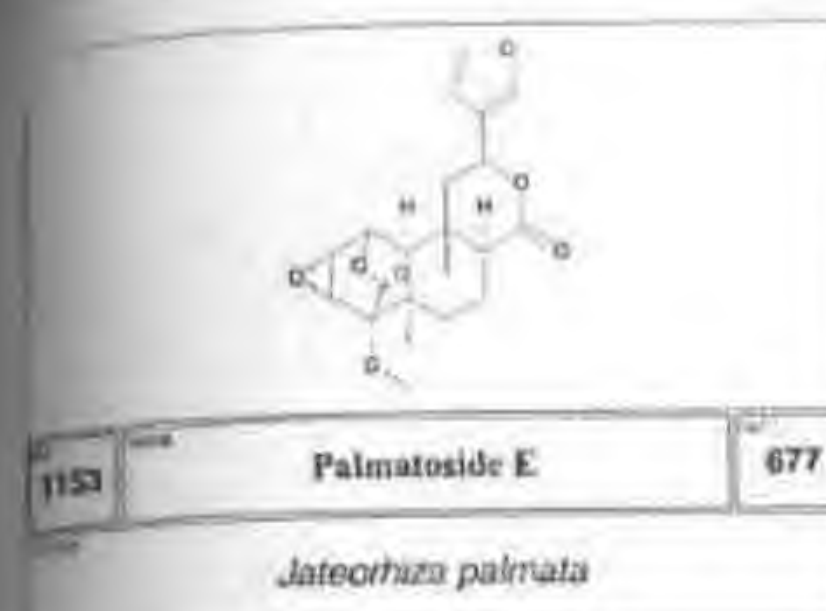
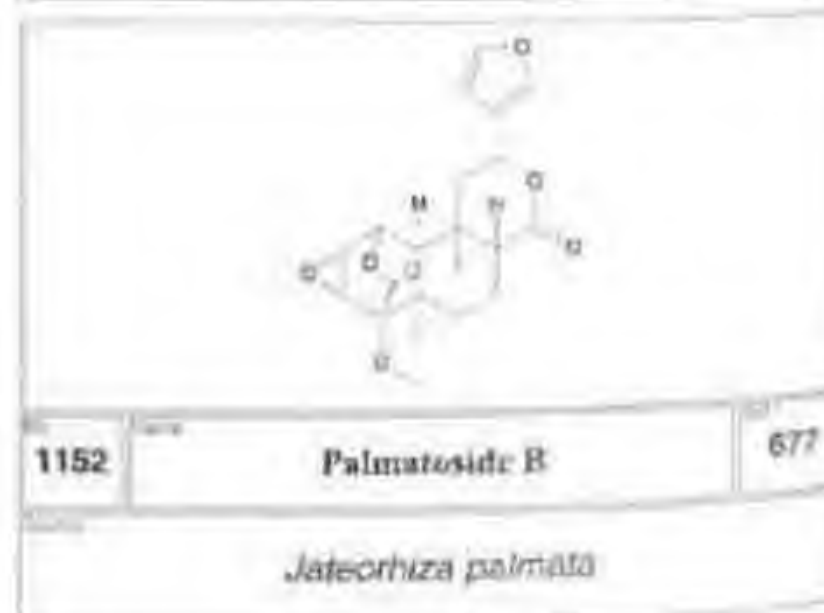
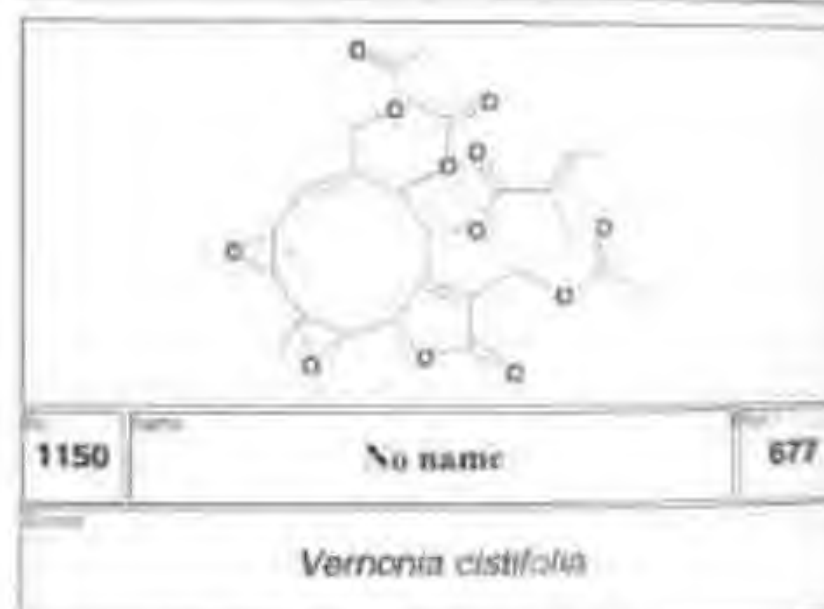
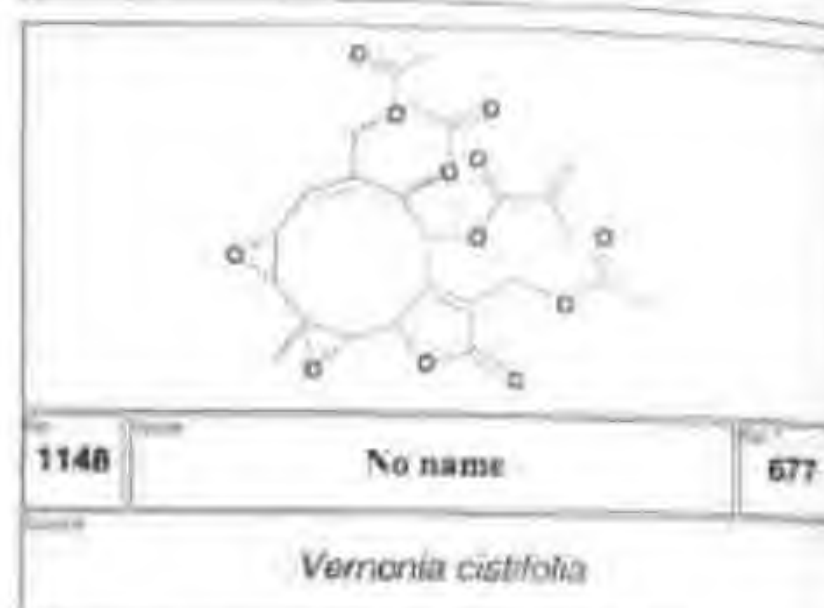
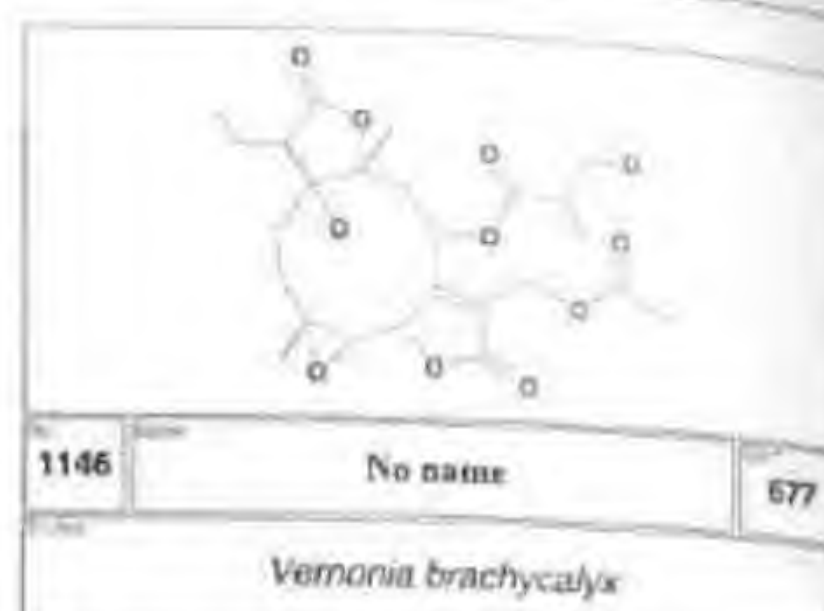
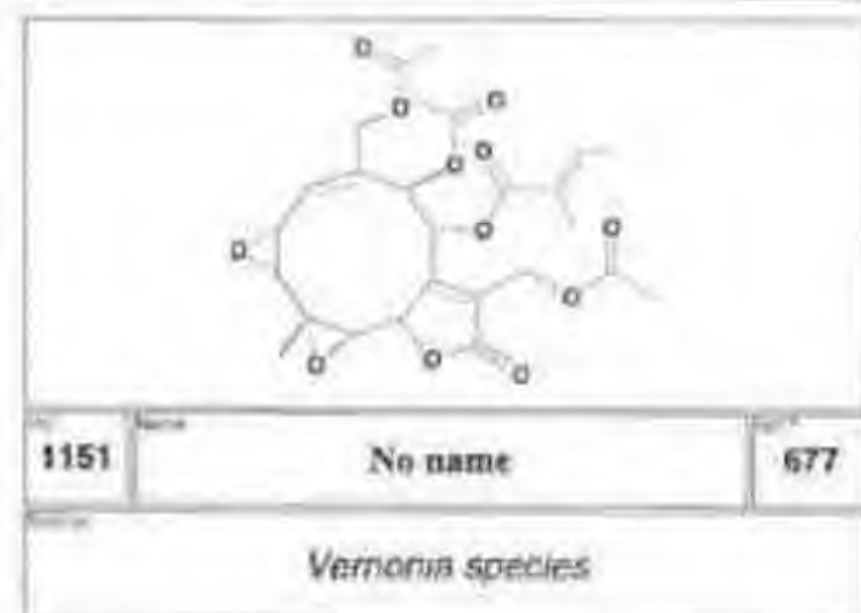
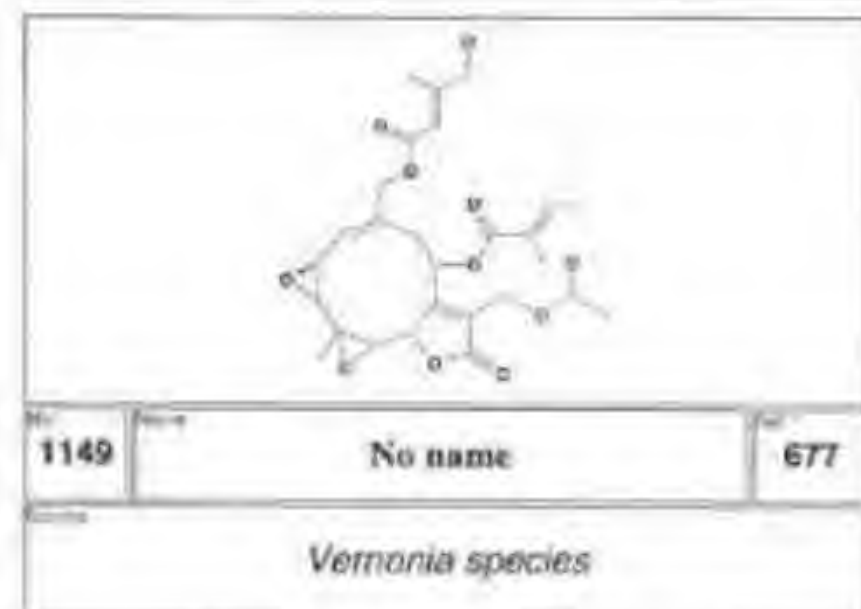
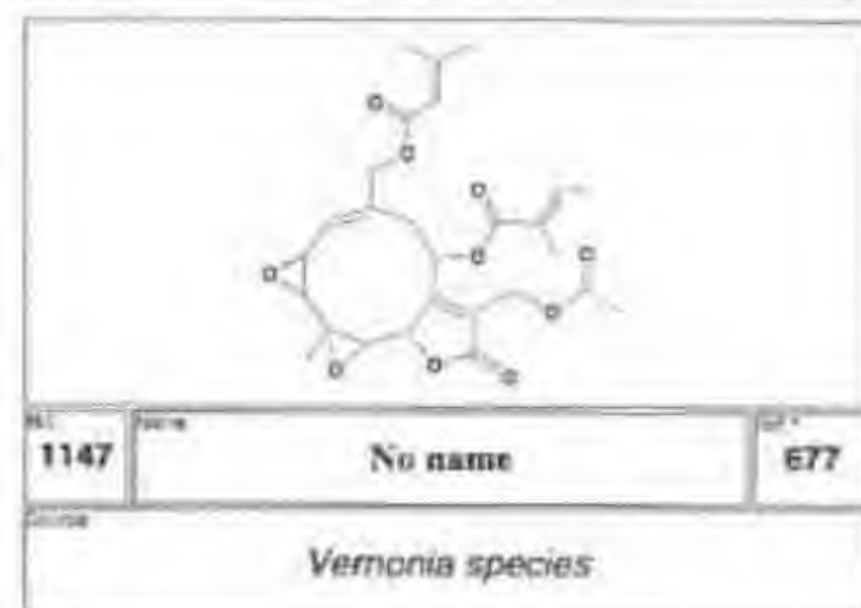
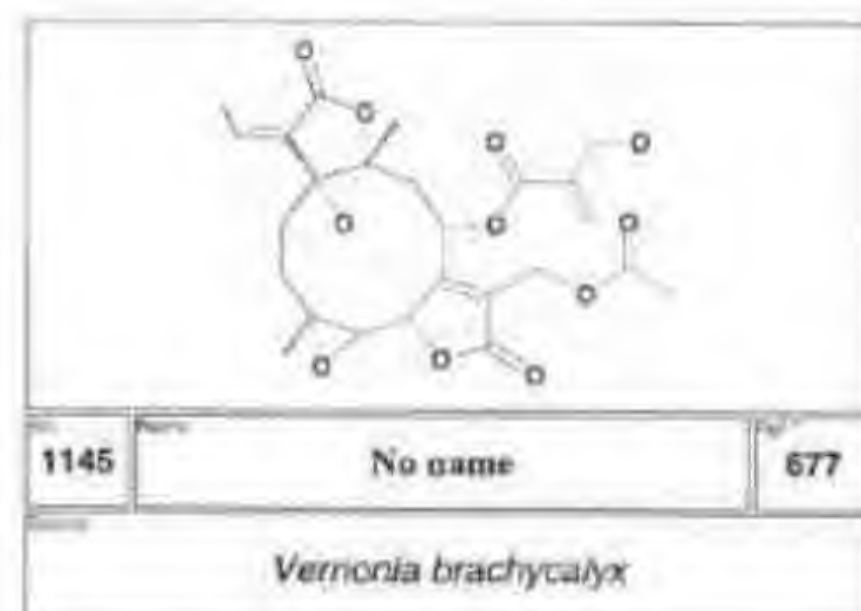
1126 (+/-)-Coriolin 673

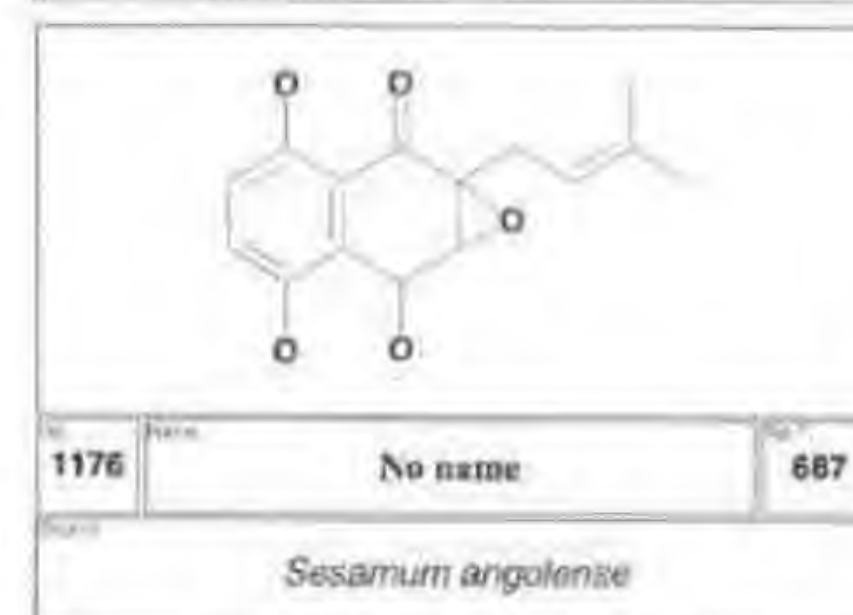
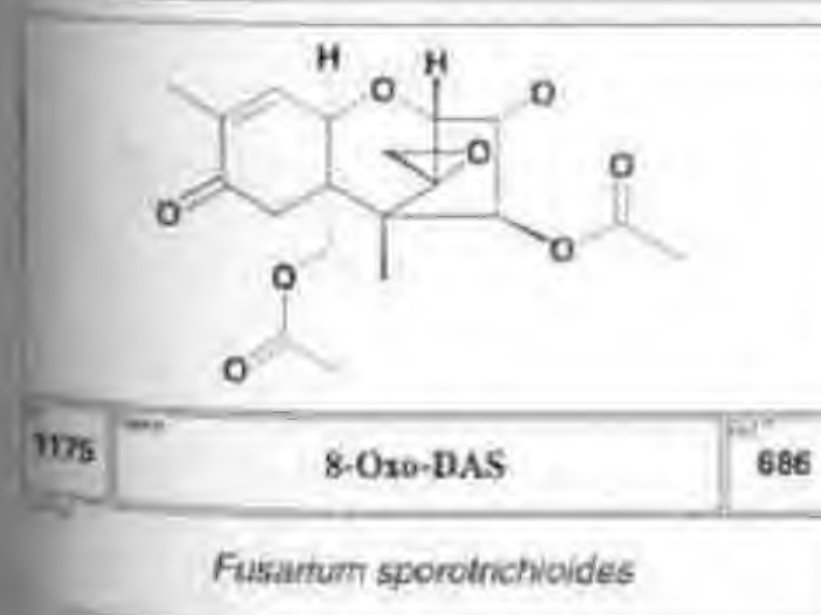
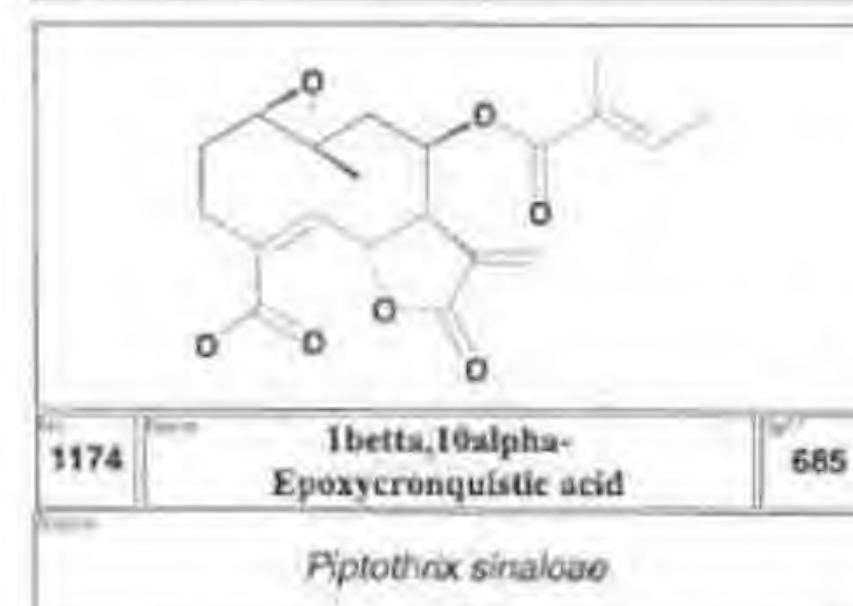
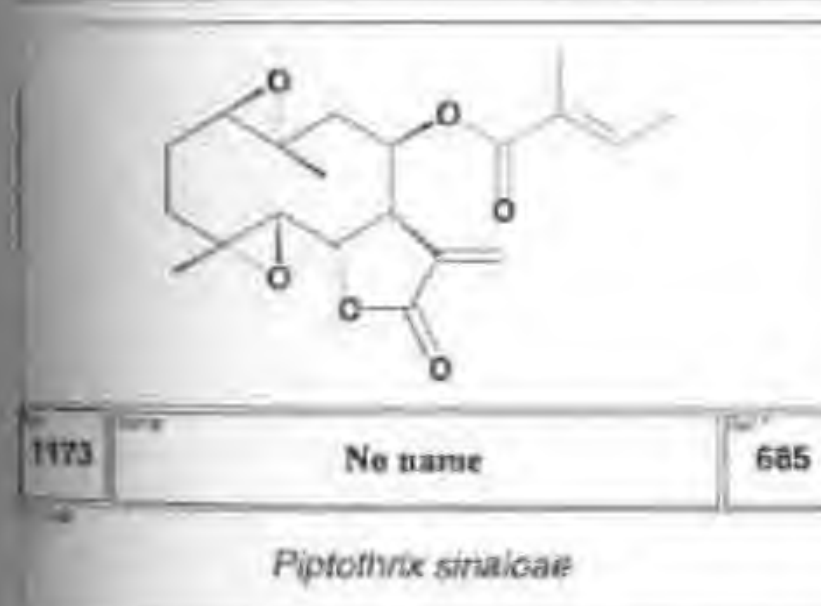
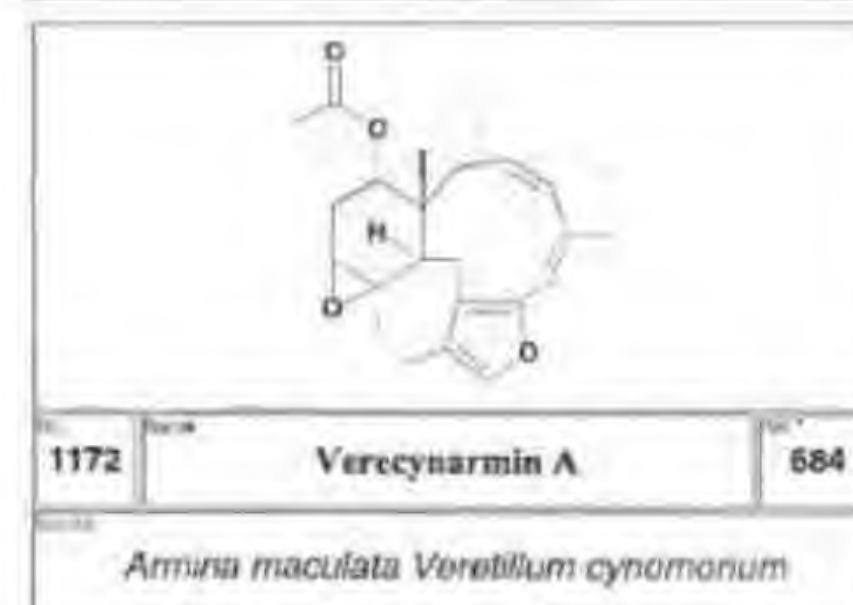
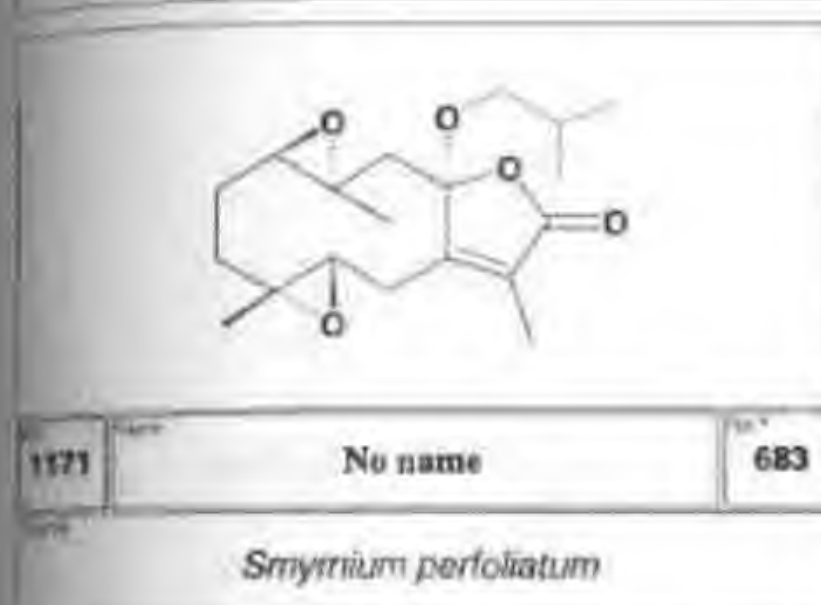
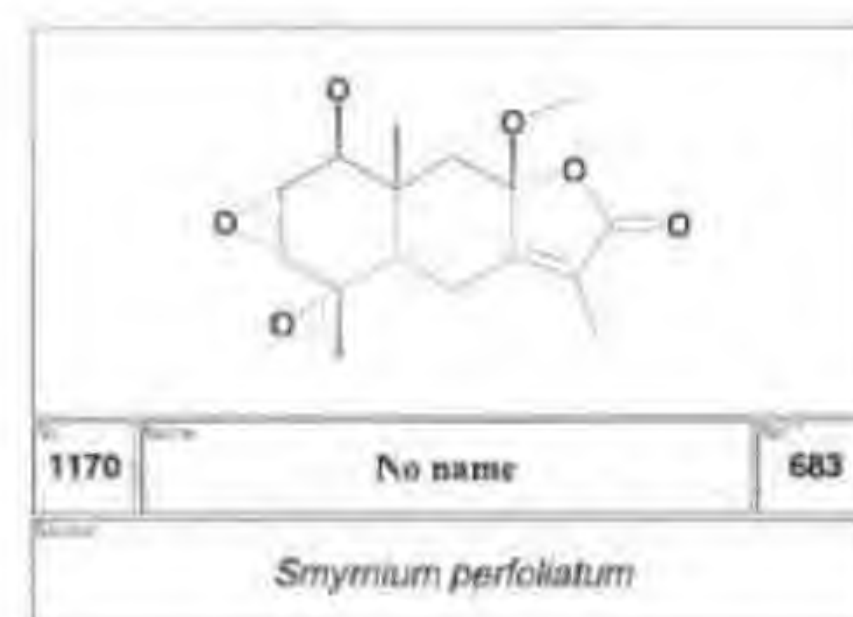
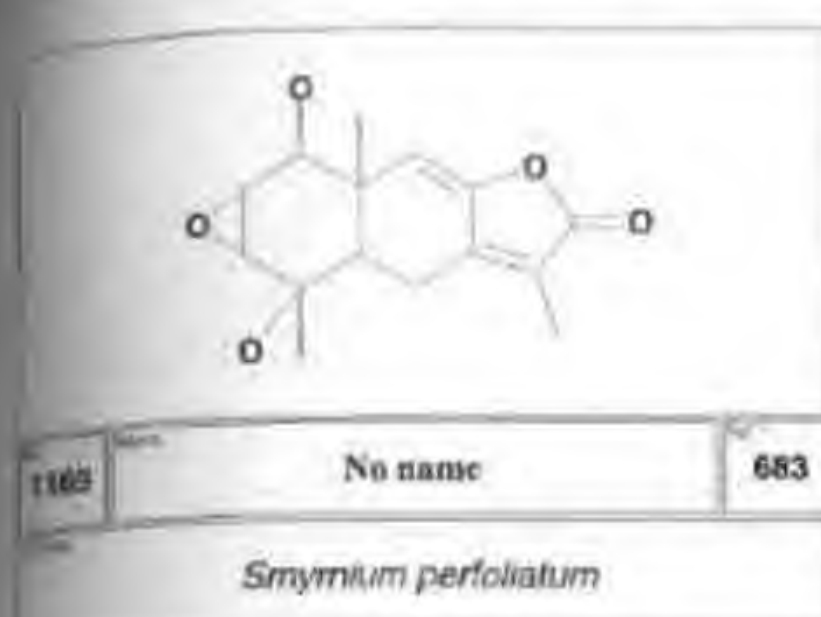
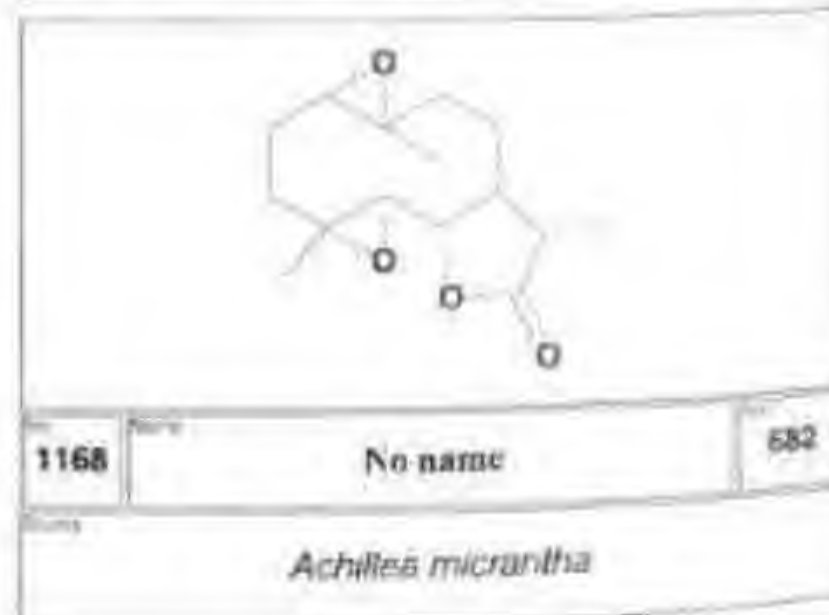
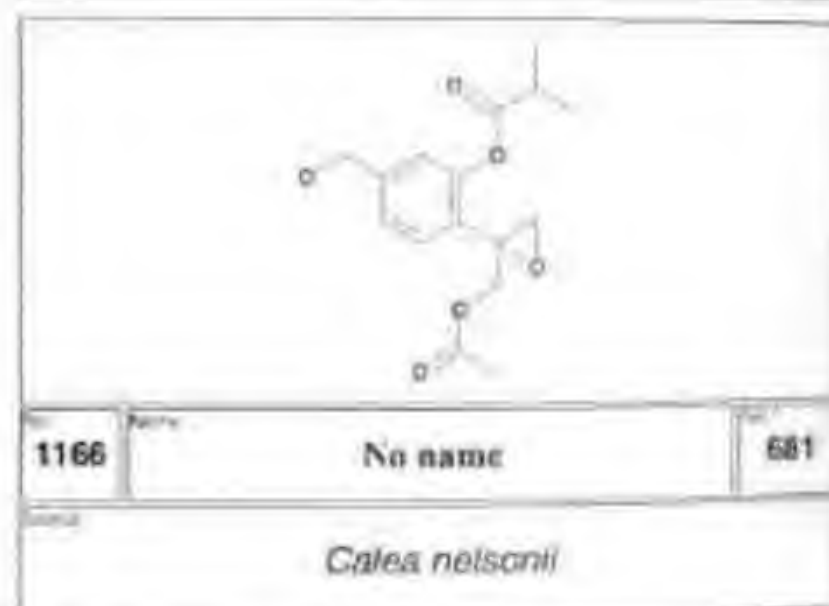
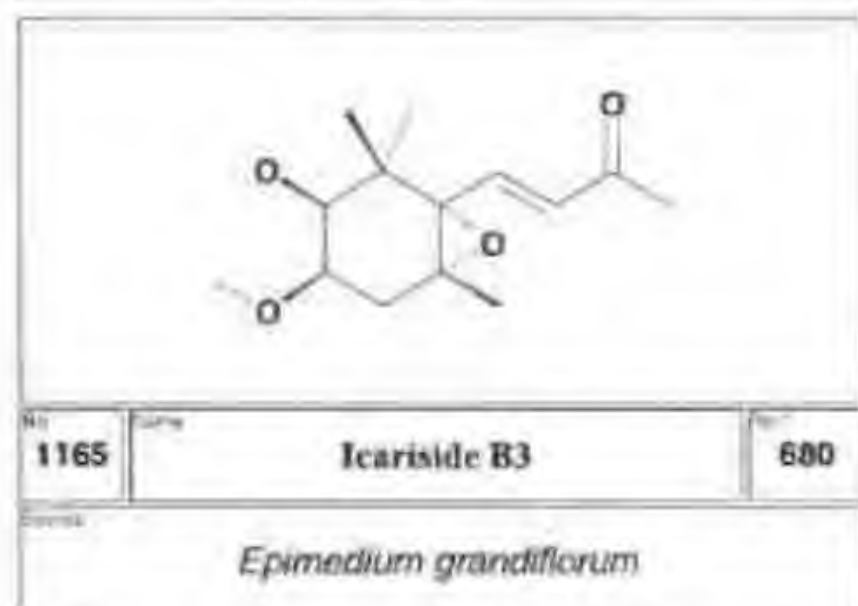
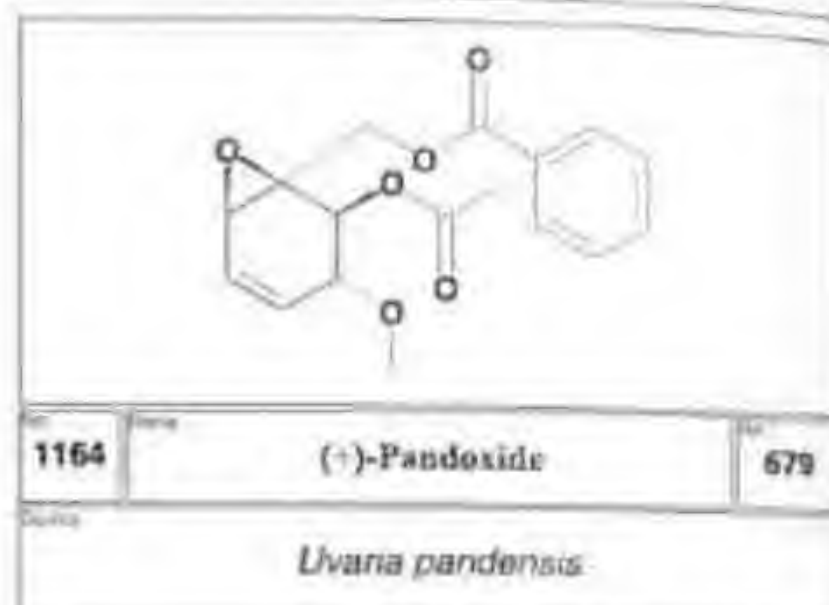
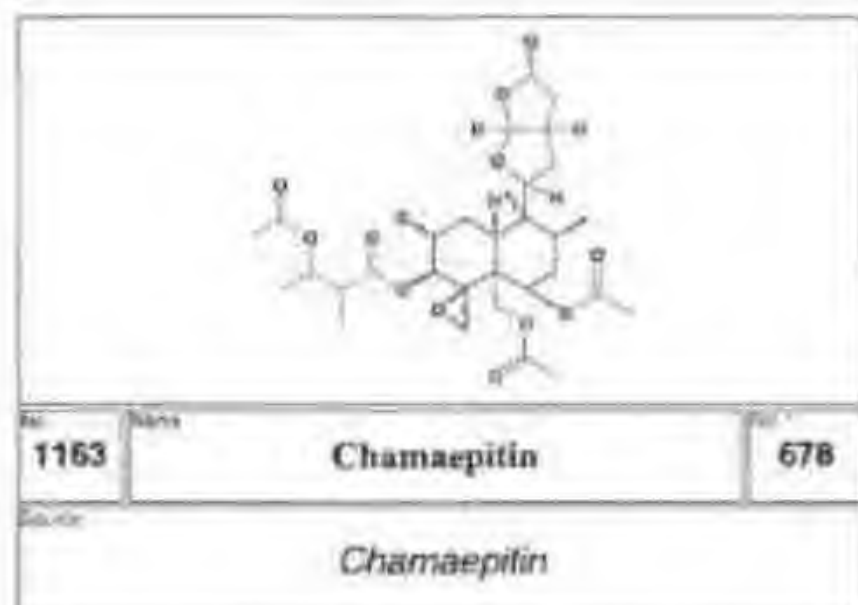
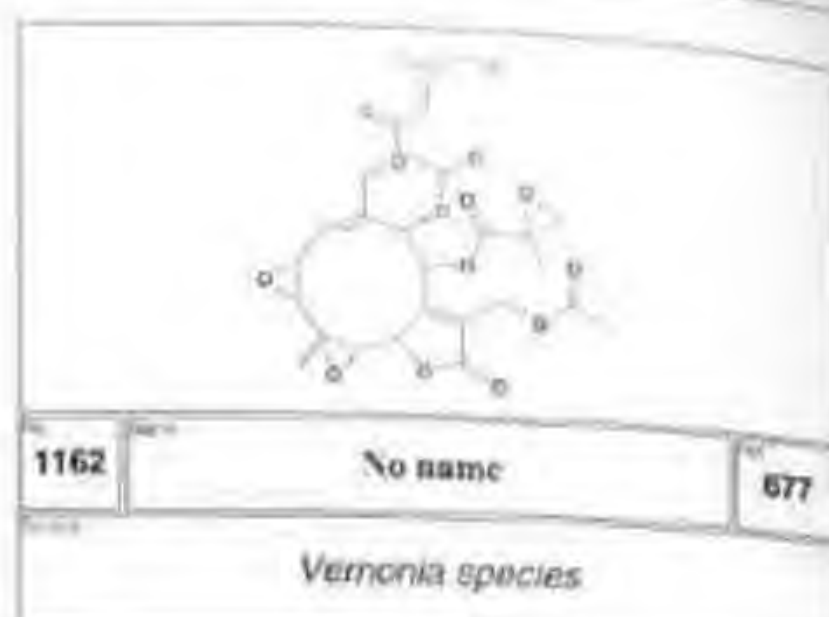
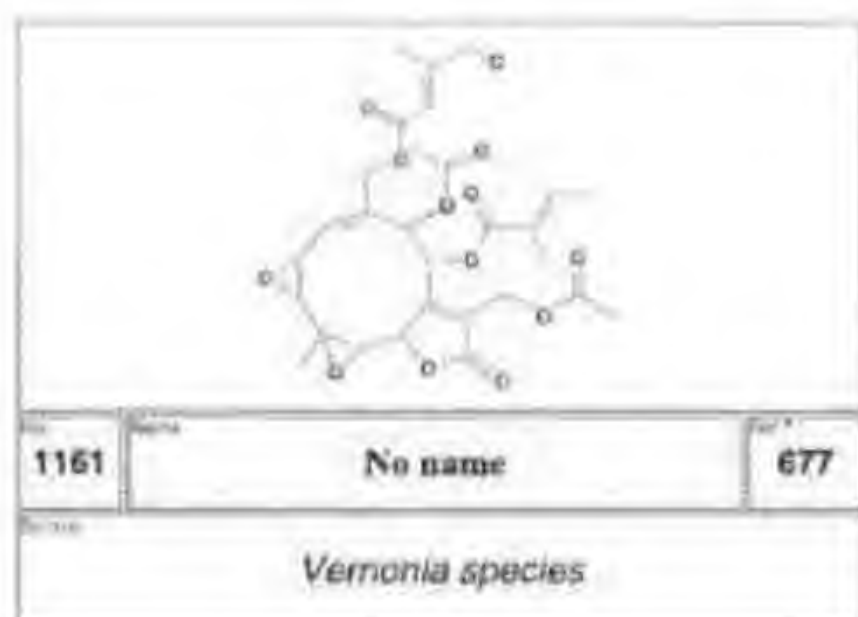


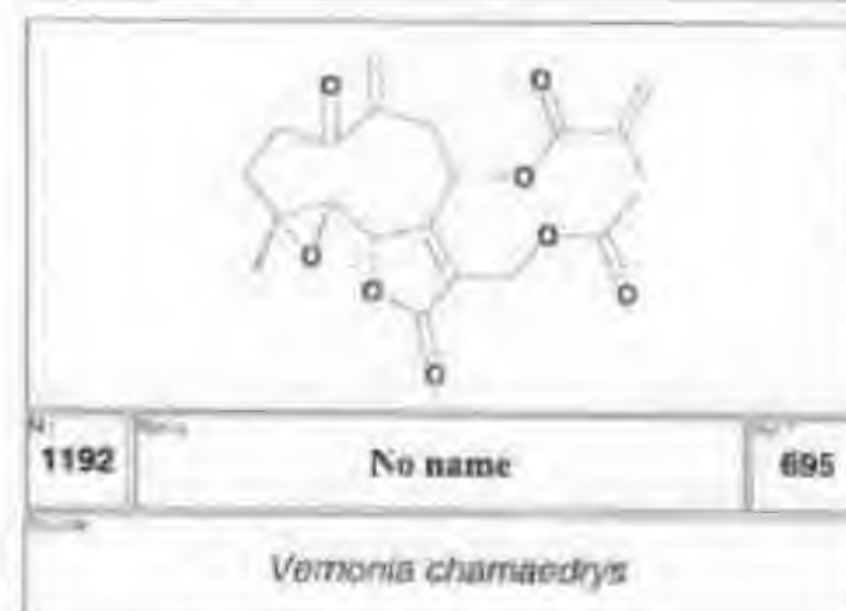
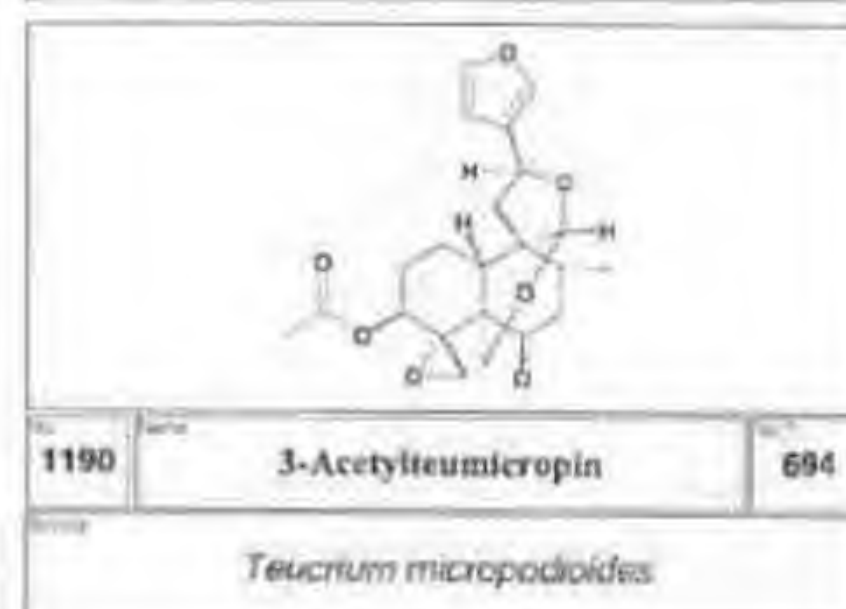
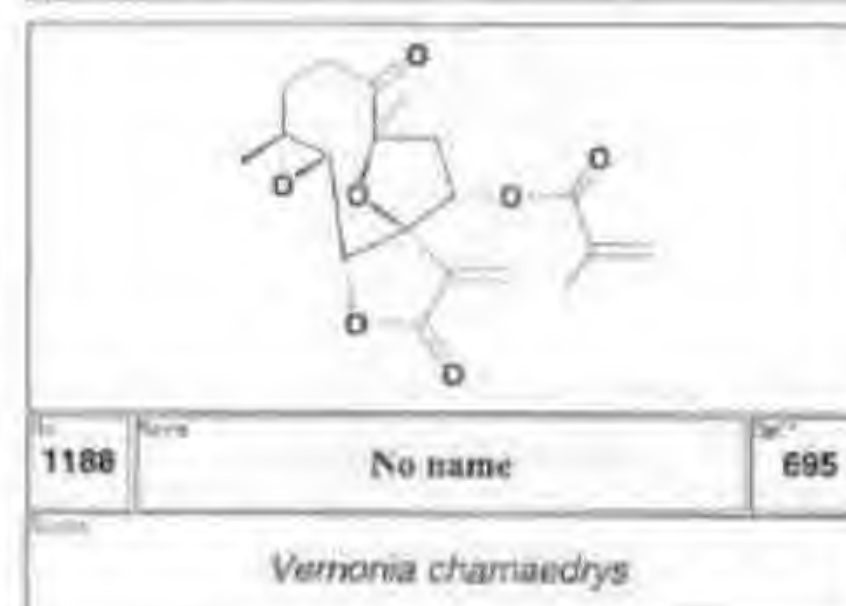
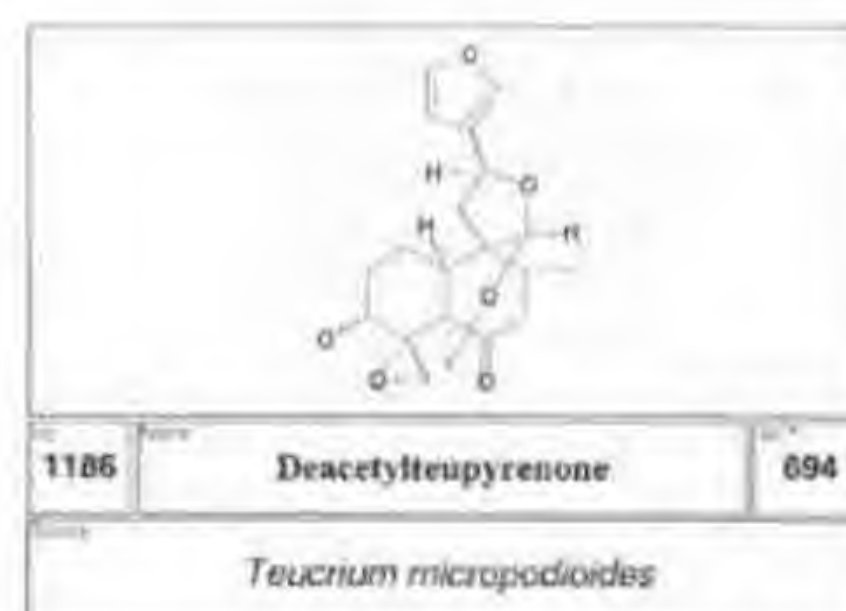
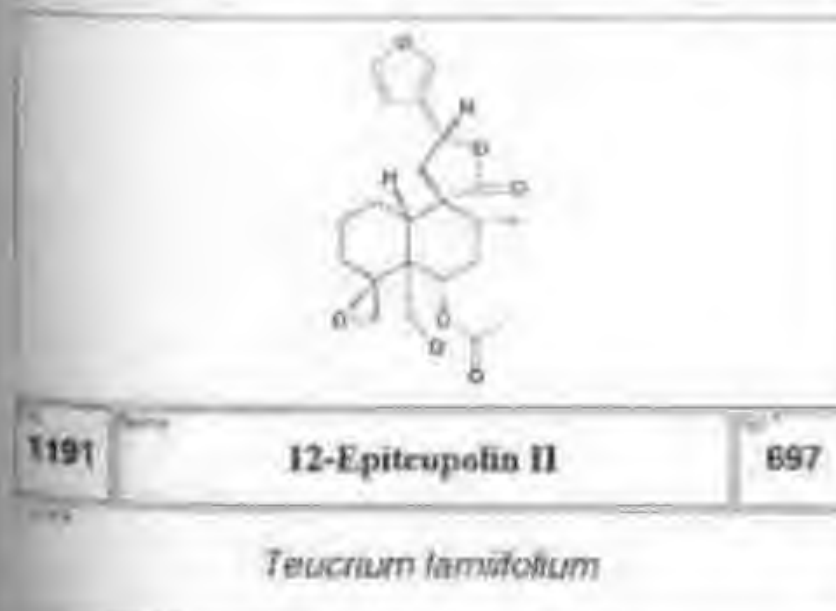
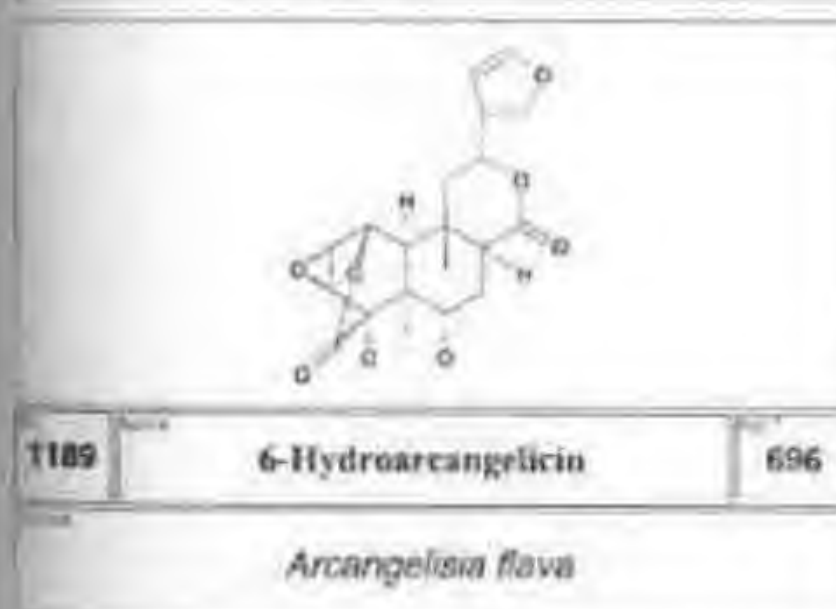
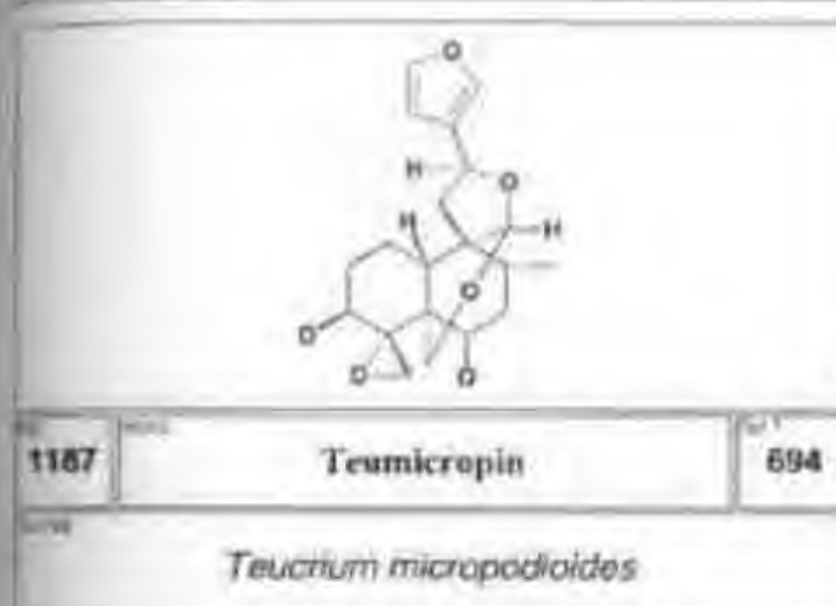
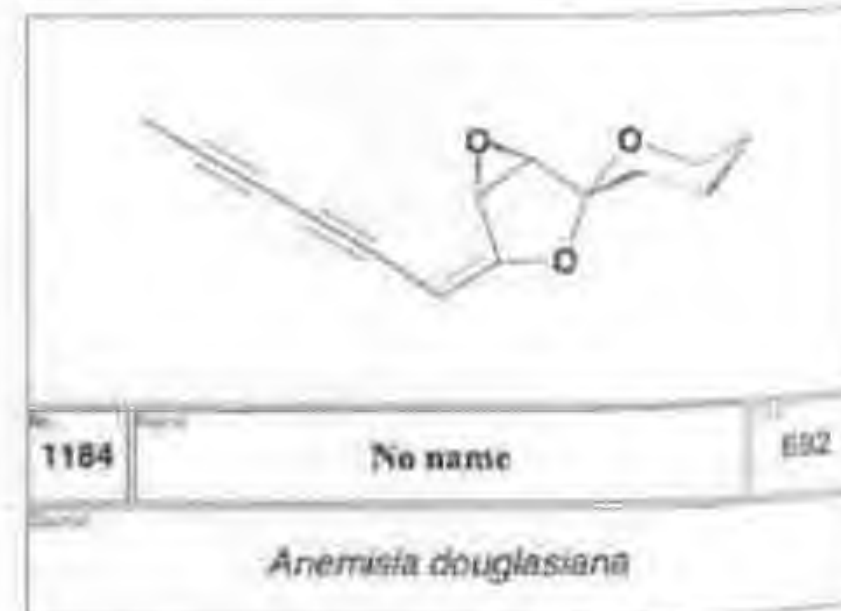
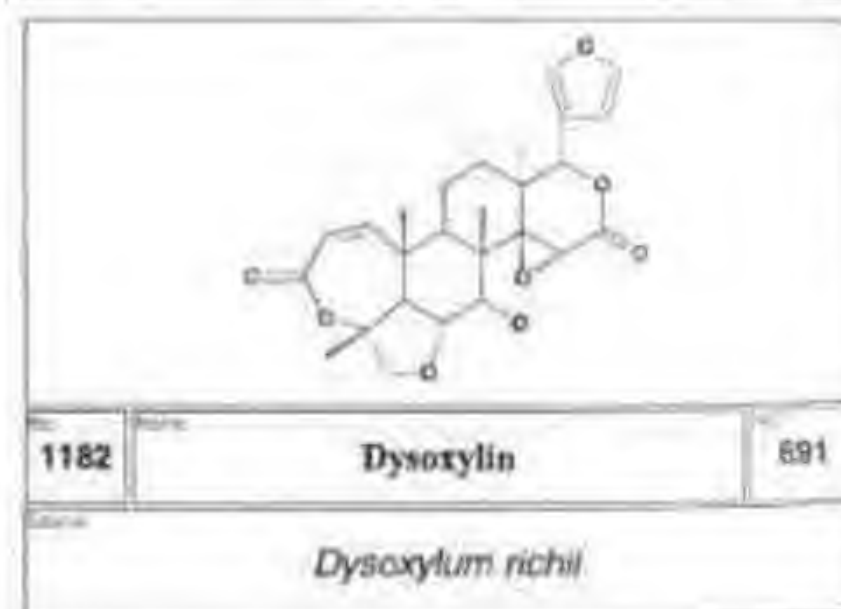
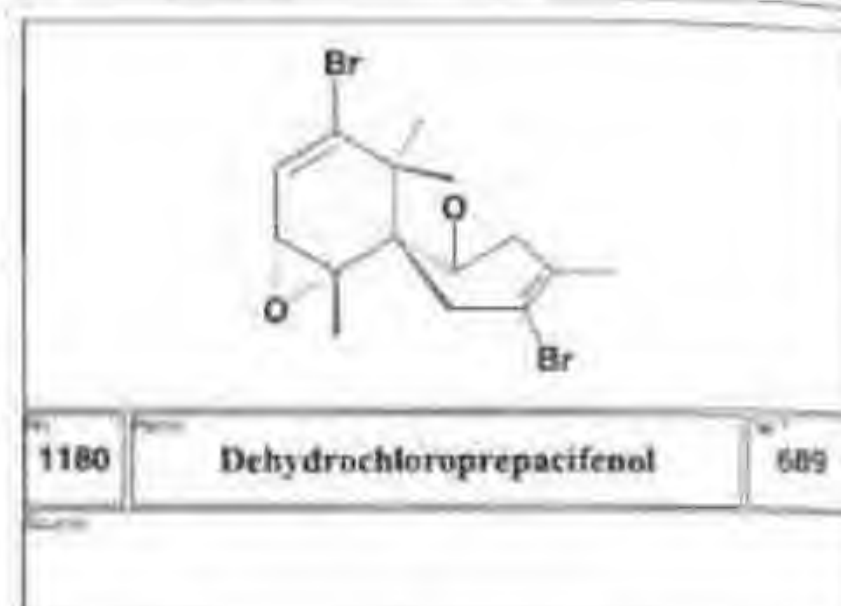
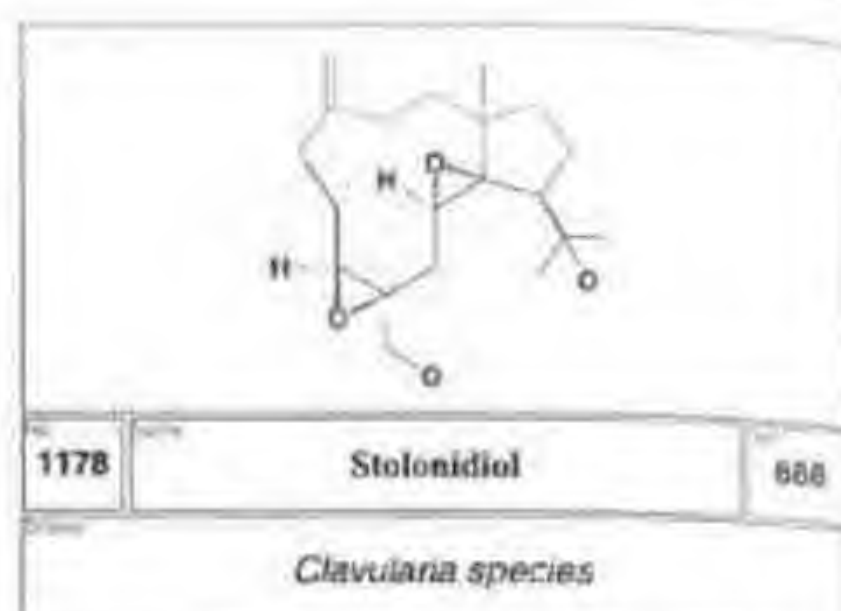
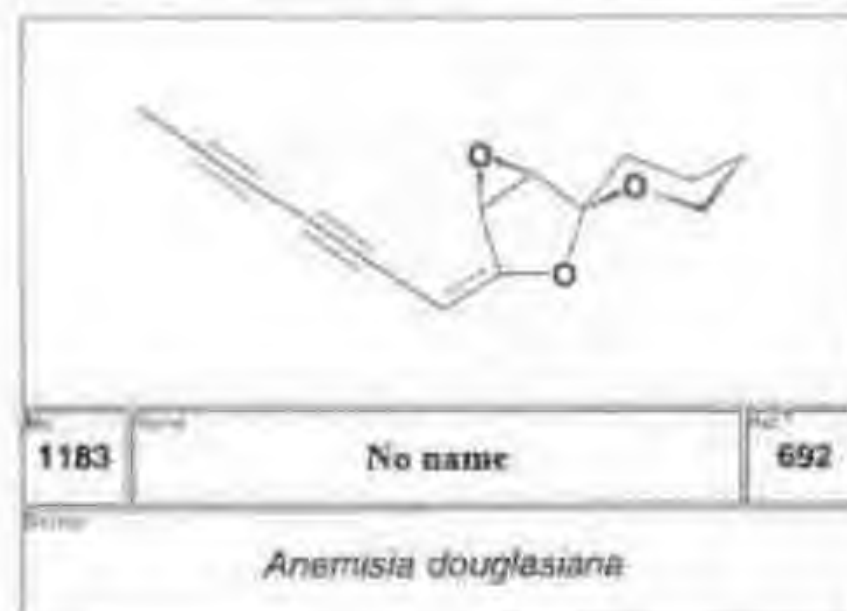
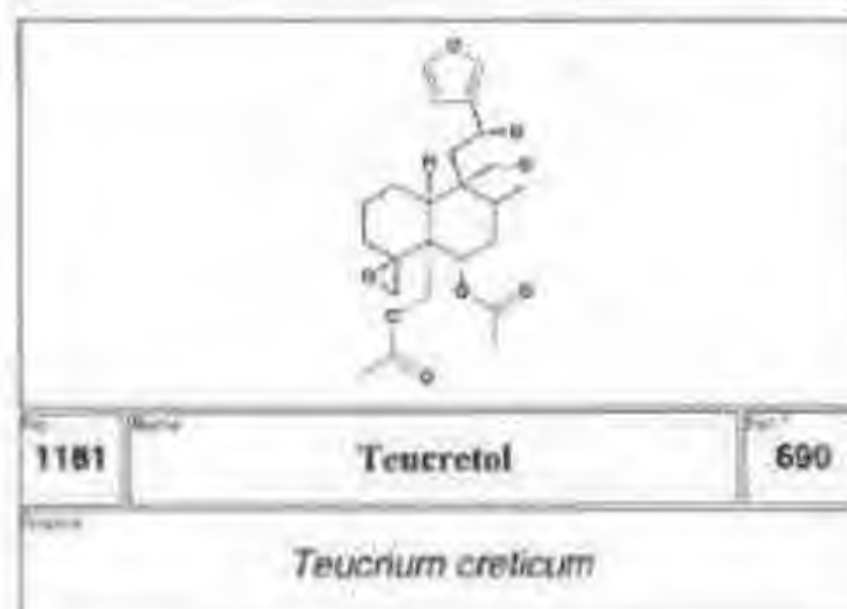
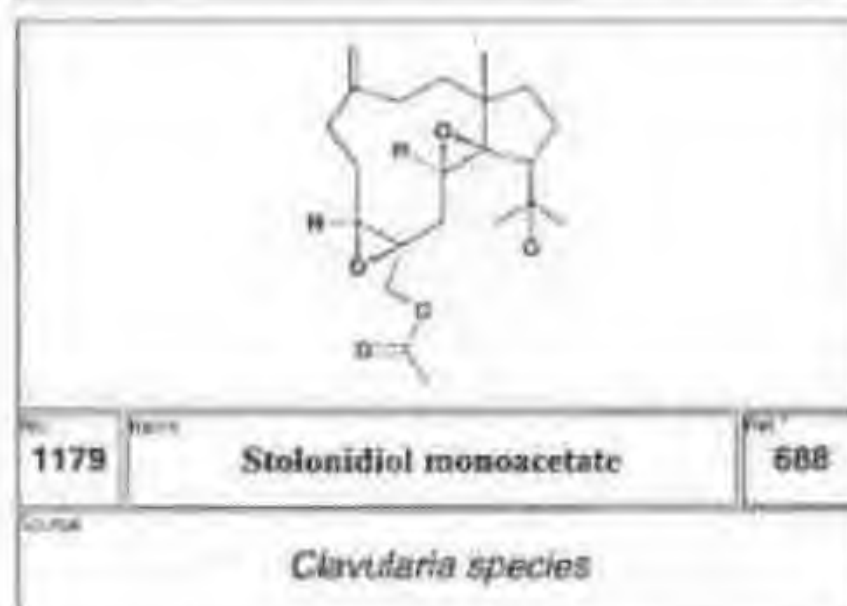
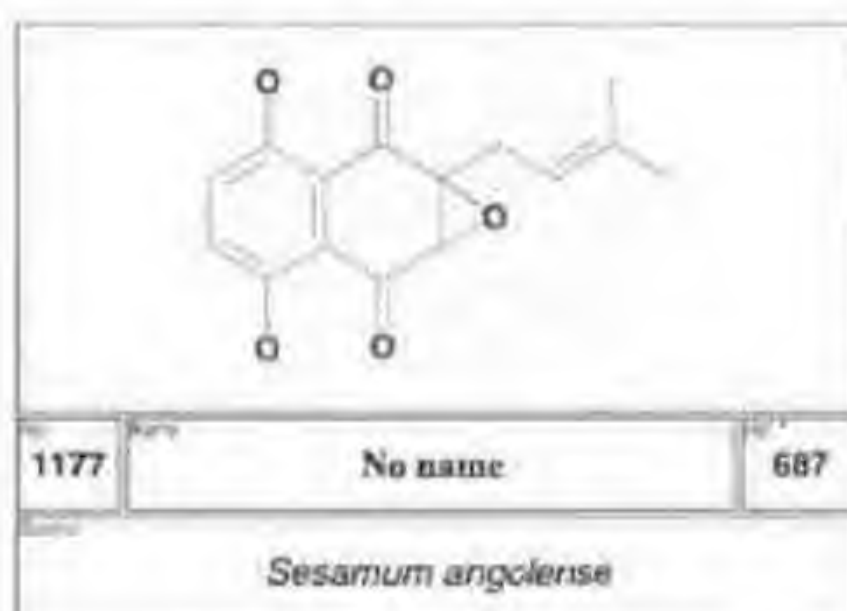
1128 No name 675

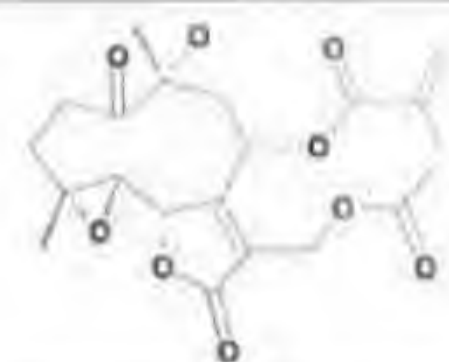
Taphrosia hamiltonii





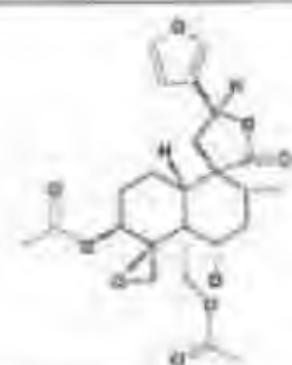






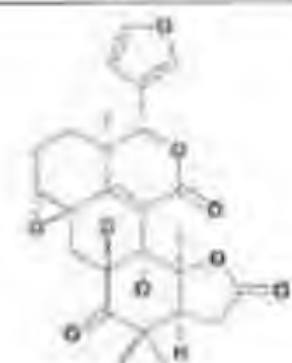
1193 Desacetylglaucolide A 695

Vernonia chamaedrys



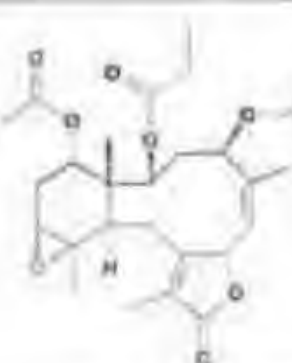
1195 Teucrium micropodioides 694

Teucrium micropodioides



1197 Dukunolide E 699

Lansium domesticum



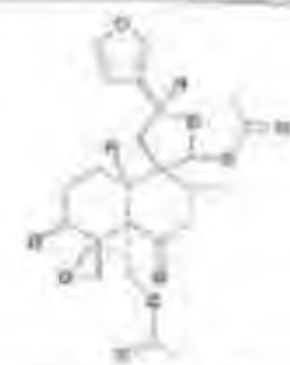
1199 No name 698

Briareum steckei



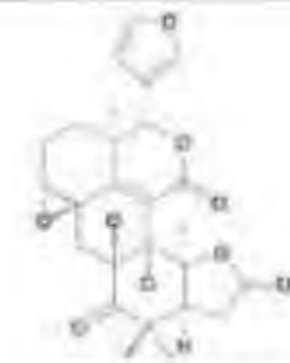
1194 No name 698

Briareum steckei



1196 No name 694

Teucrium micropodioides



1198 Dukunolide F 699

Lansium domesticum



1200 (-)-Bisparthenolide 700

Paramichelia balliarii



1201 No name 698

Briareum steckei



1203 Stearyl glutinopallal 701

Lactarius glutinopallal



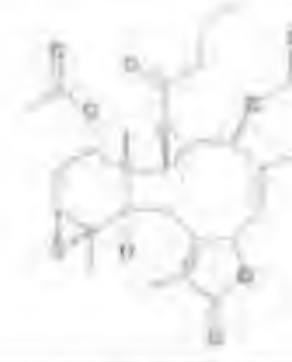
1205 No name 702

Hospitalitermes umbrinus



1207 No name 703

Bulo bulo garganzans



1202 No name 698

Briareum steckei



1204 Palmitil glutinopallal 701

Lactarius glutinopallal



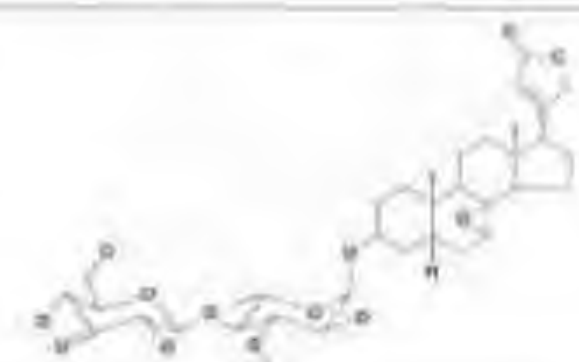
1206 No name 702

Hospitalitermes umbrinus



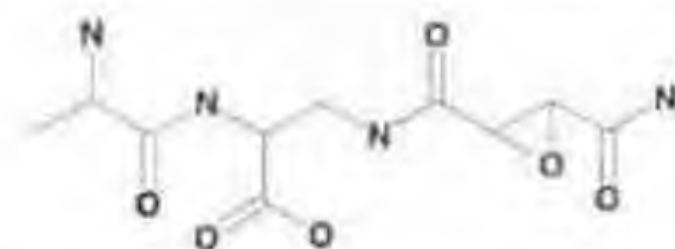
1208 No name 703

Bulo bulo garganzans



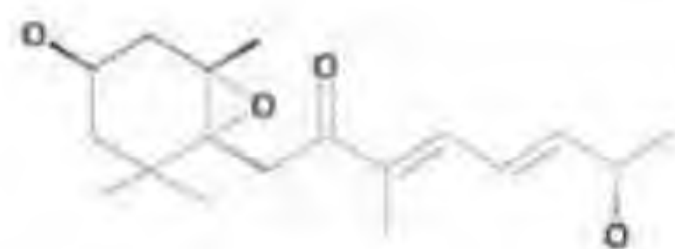
1209 No name 704

Gerbera odollam, C. manghas



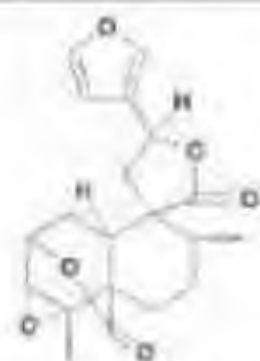
1211 Sch 37137 706

Micromonospora species



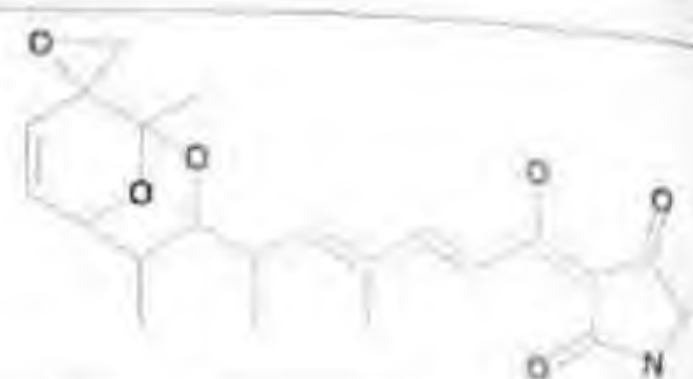
1213 Xestodiol 708

Xestospongia vanilla



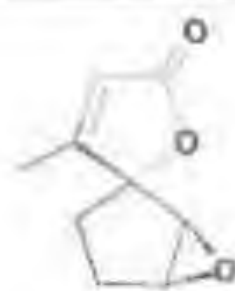
1215 Bartemidiolide 710

Baccharis arthemisioides



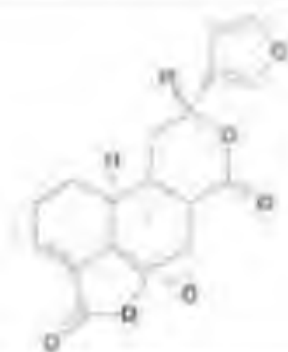
1210 Tirandalydigin 705

Streptomyces species



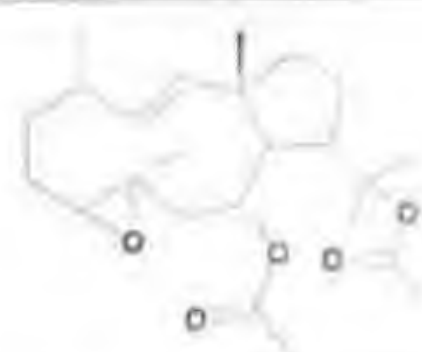
1212 Adriadysiolide 707

Dysidea species



1214 No name 709

Salvia sousae



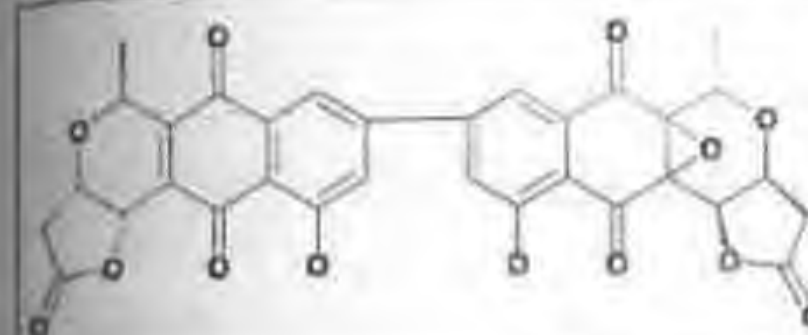
1216 No name 711

Aplysia dactylomela



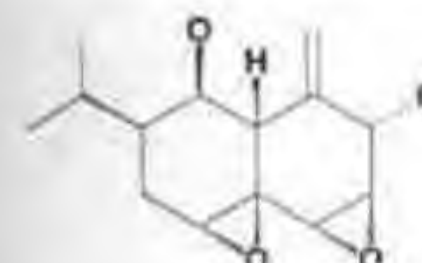
1217 Scutellone F 712

Scutellaria rivularis



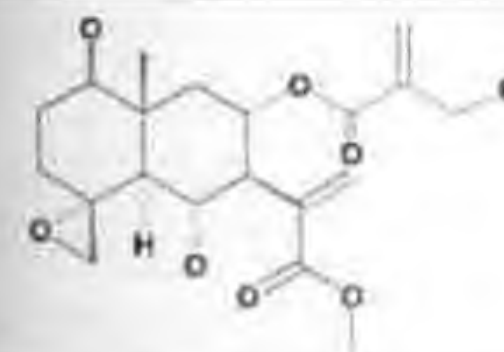
1219 Crisamicin C 714

Micromonospora purpureochromogenes



1221 Panellol 715

Resupinatus leightoni



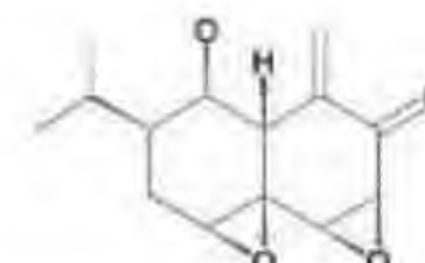
1223 No name 716

Onopordon acaulon



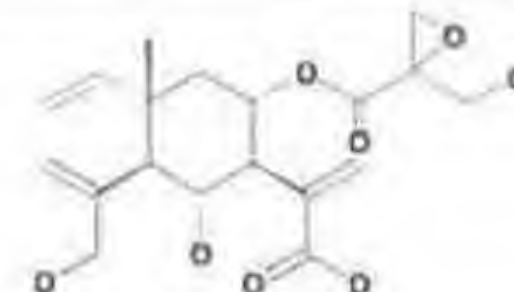
1218 Baccharinoid B1 713

Baccharis megapotaica



1220 Panellon 715

Resupinatus leightoni



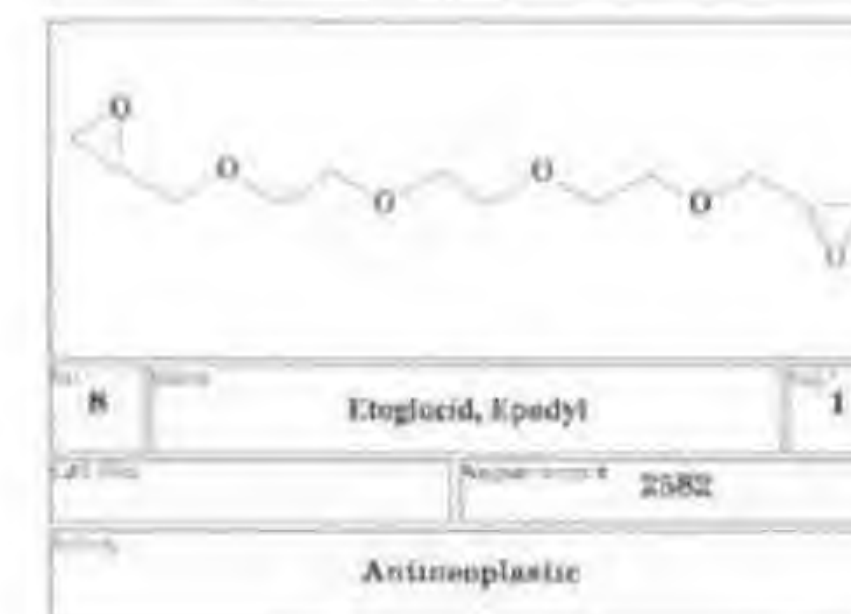
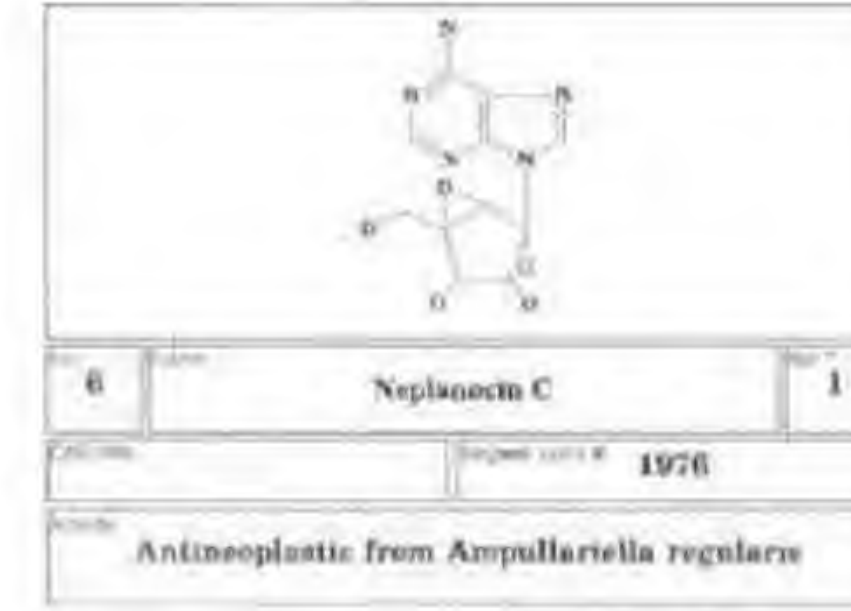
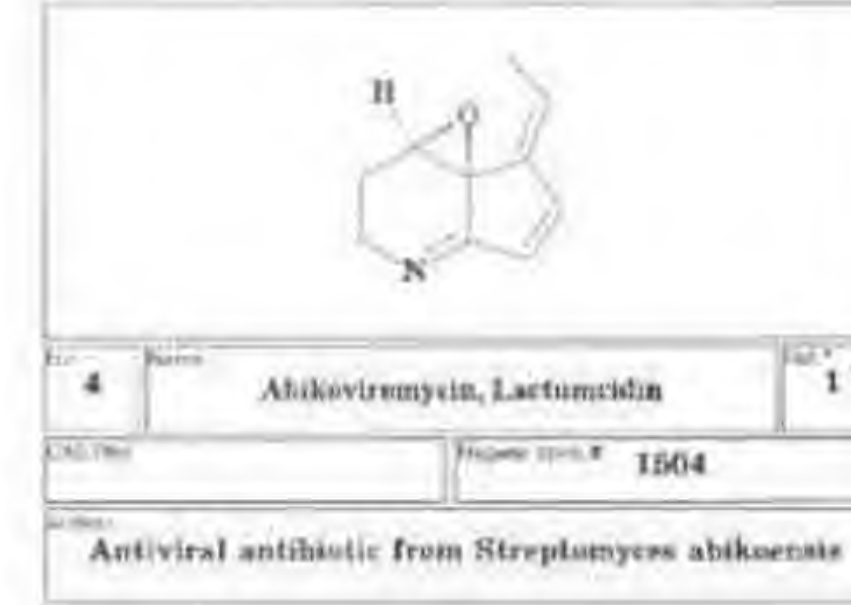
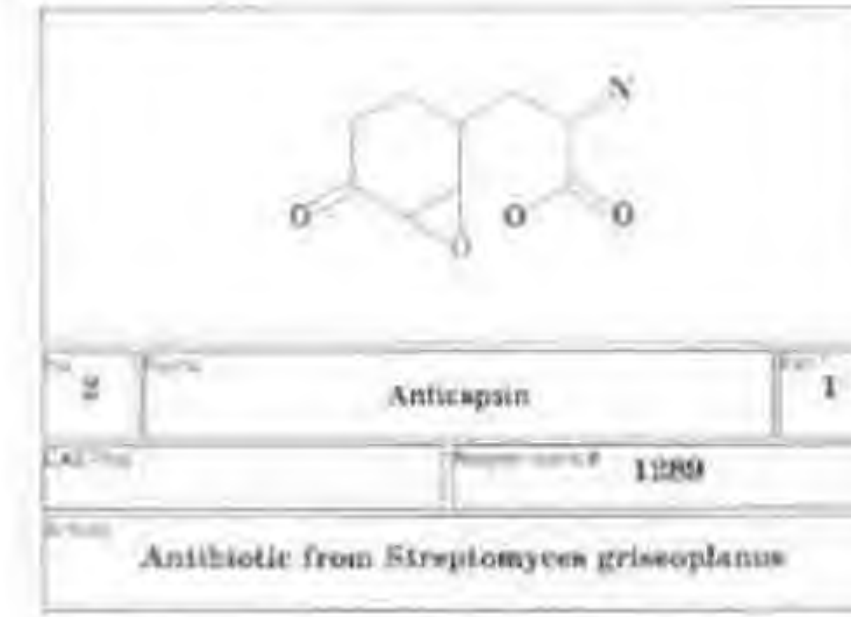
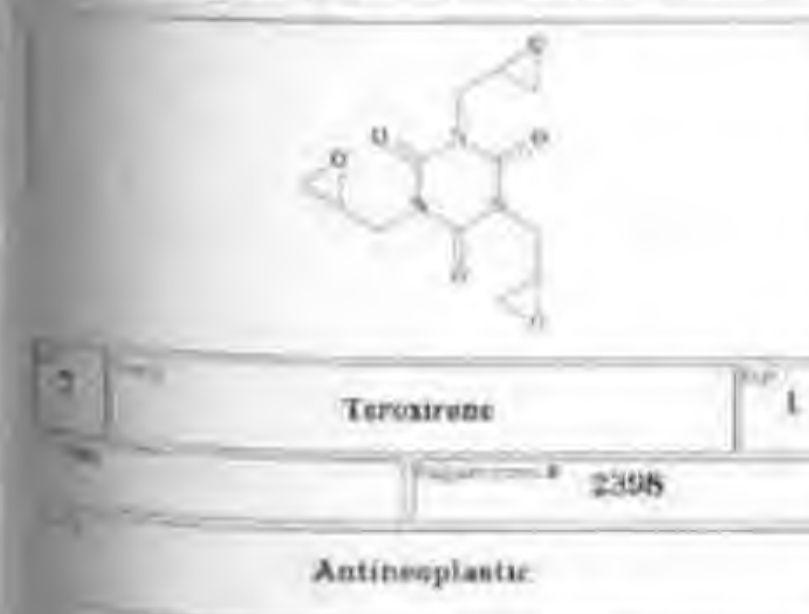
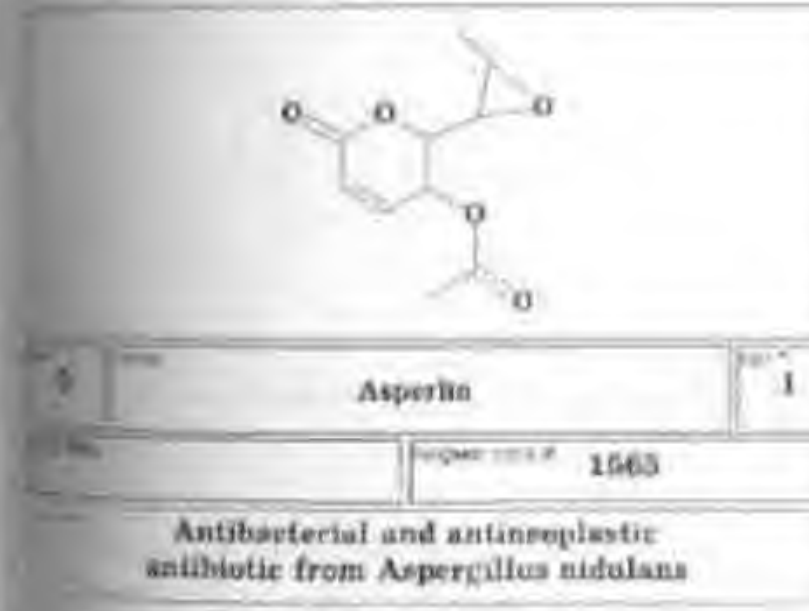
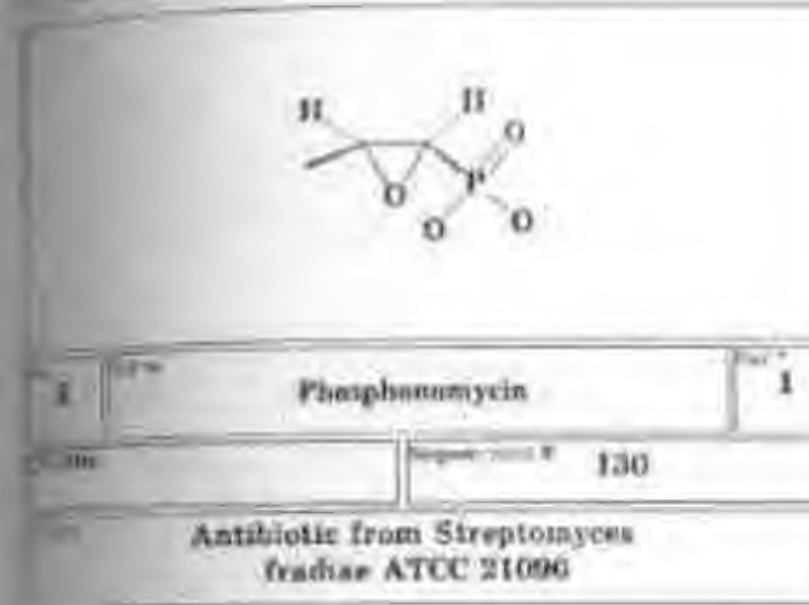
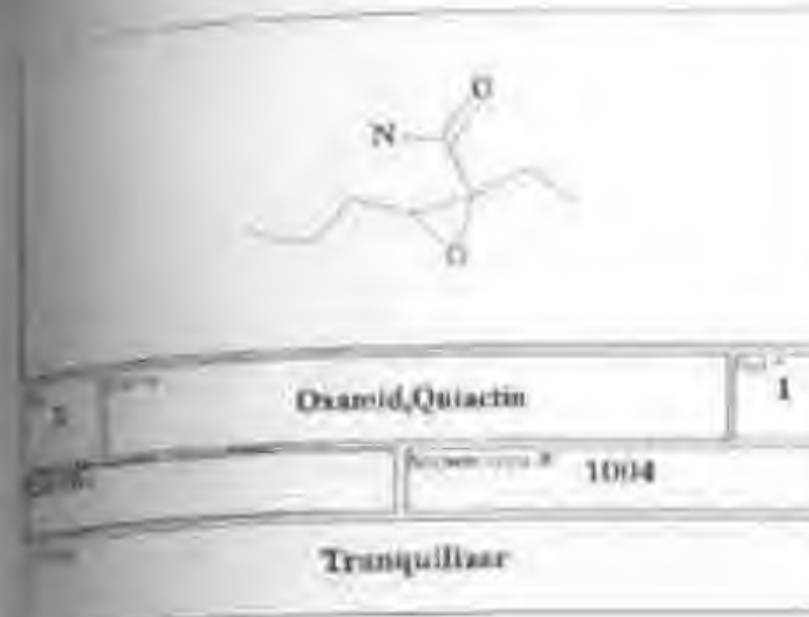
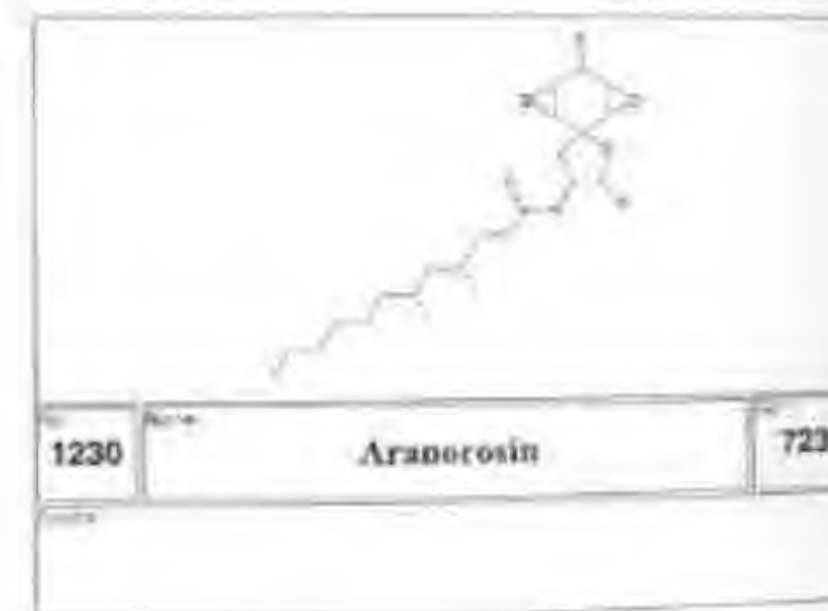
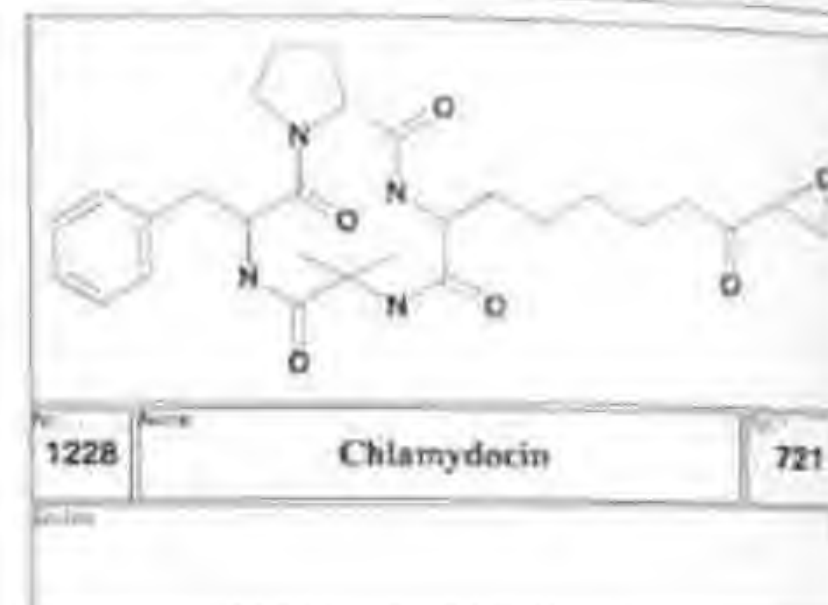
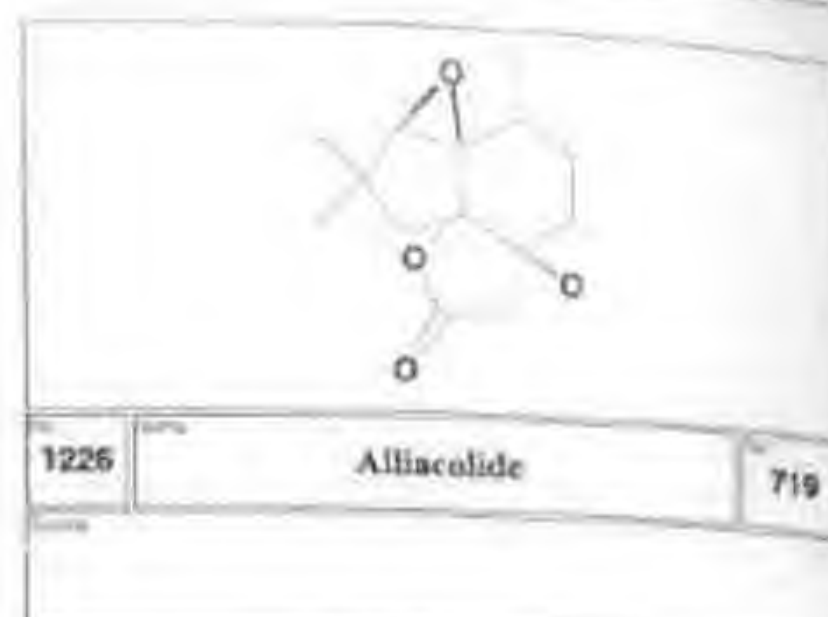
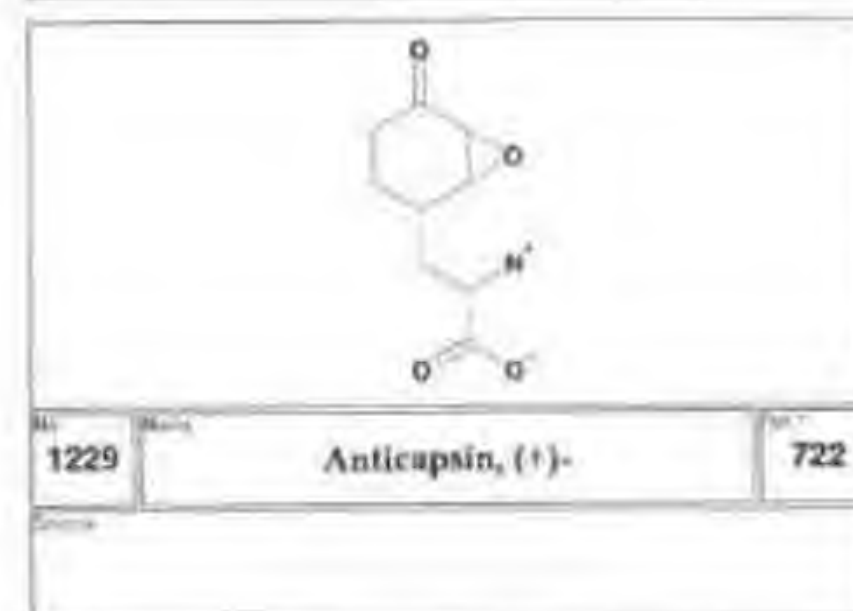
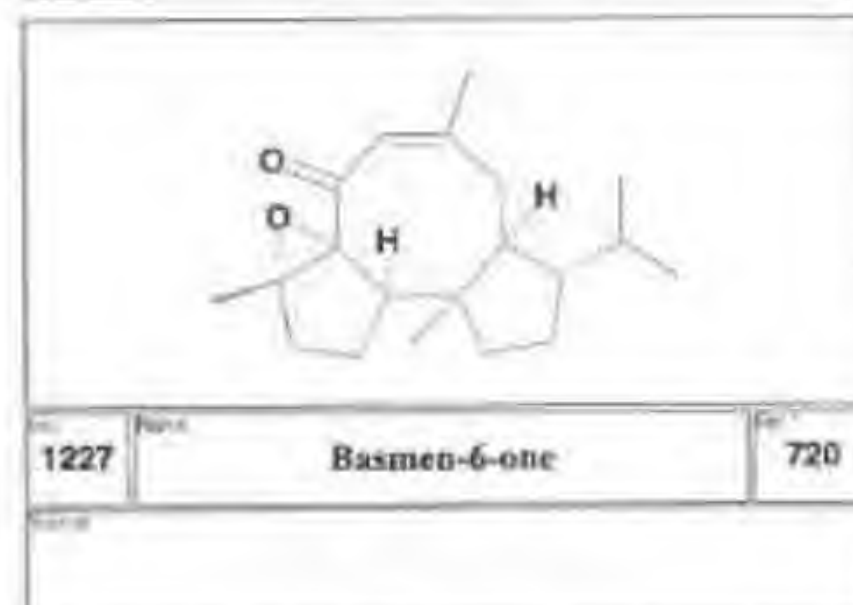
1222 No name 716


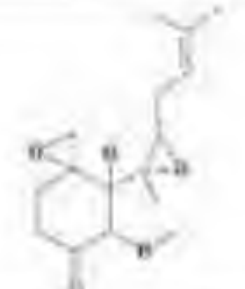
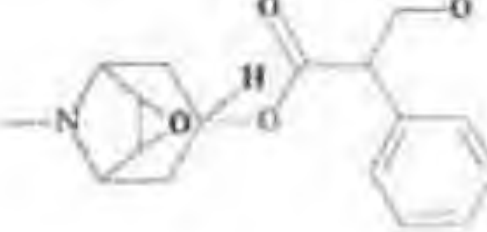
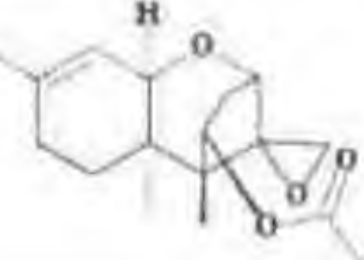
Onopordon acaulon

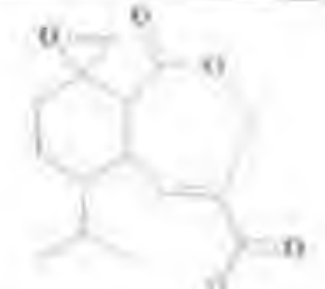

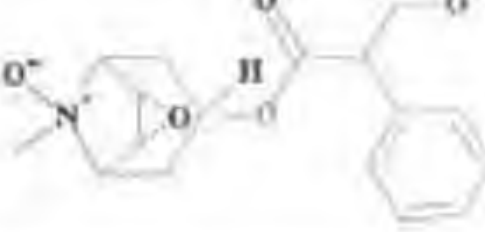



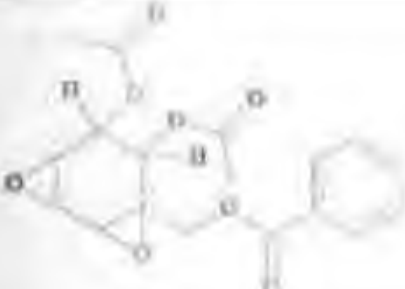

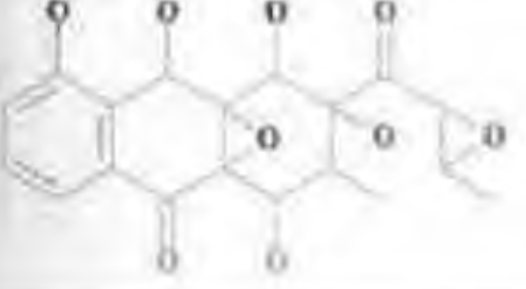
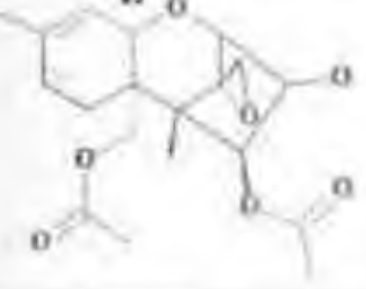
1224 Peradione 717

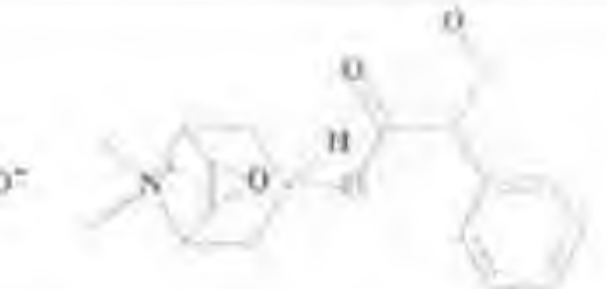
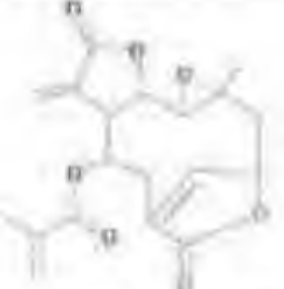
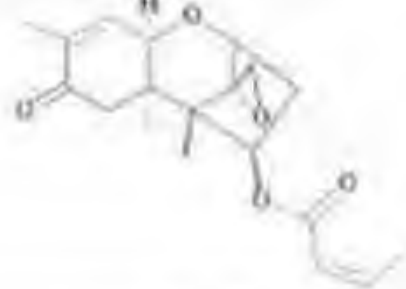
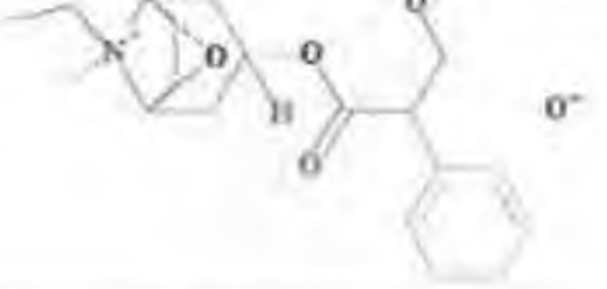
Pervoskia abrotanoides

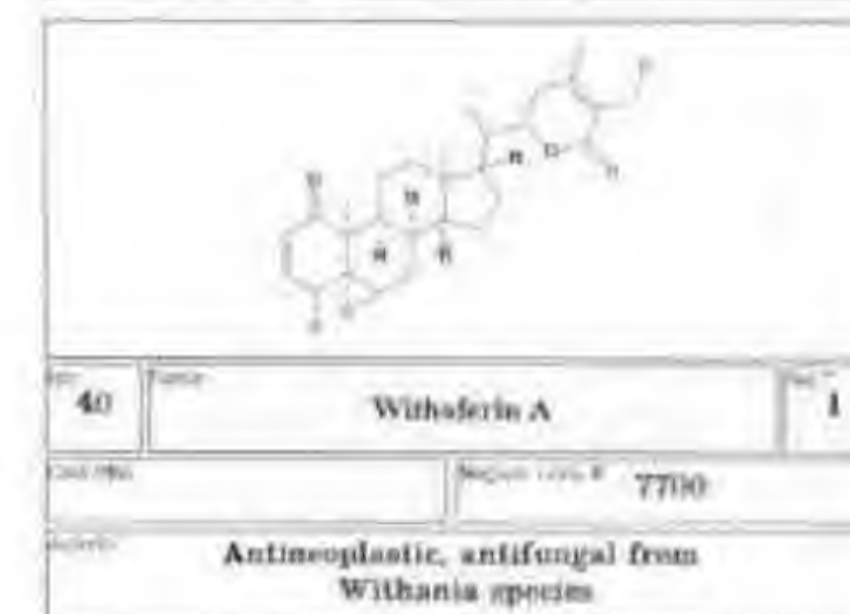
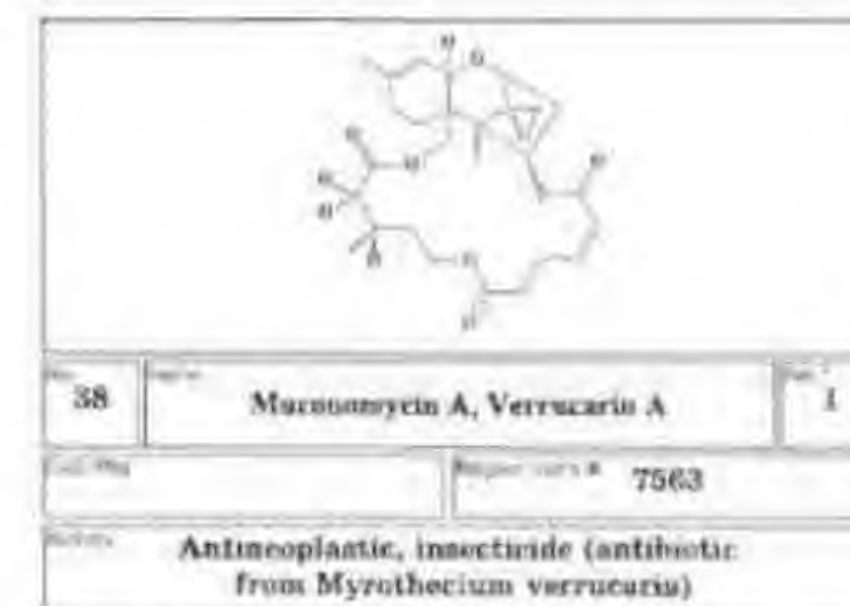
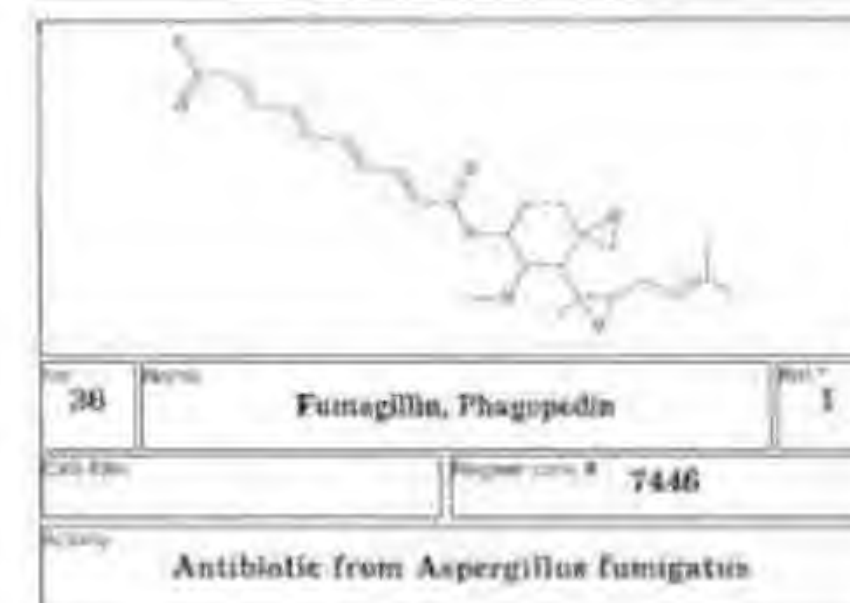
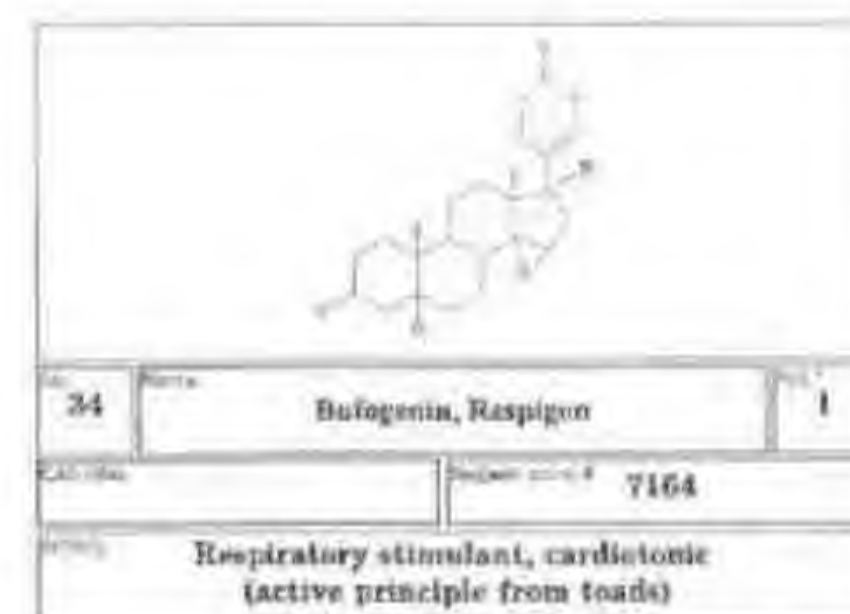
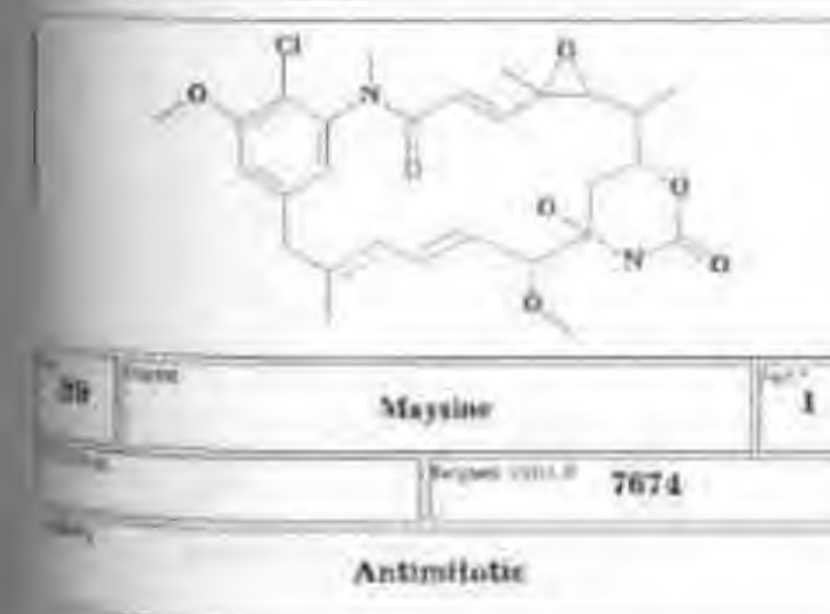
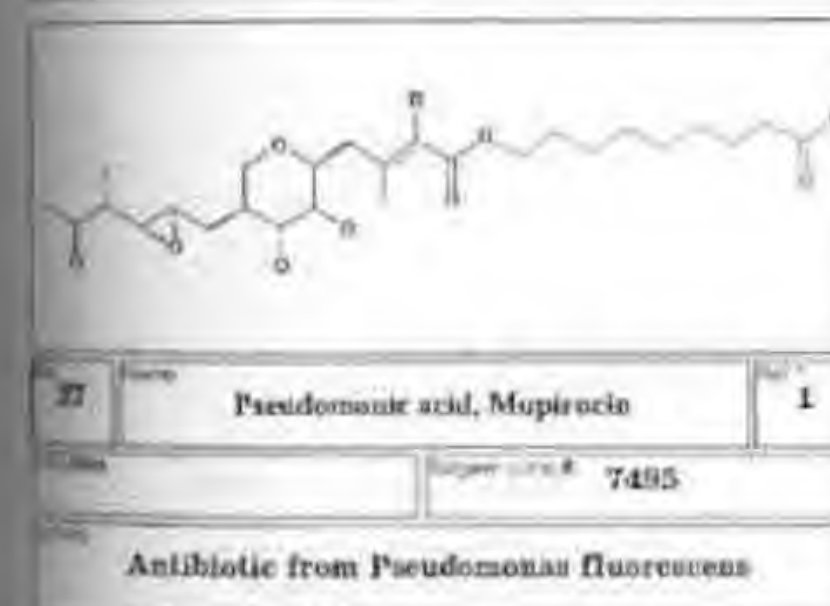
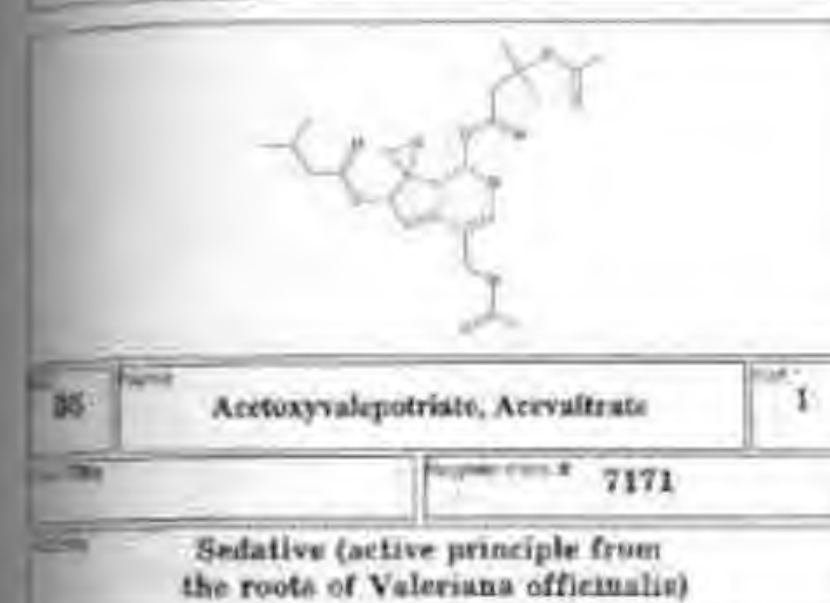
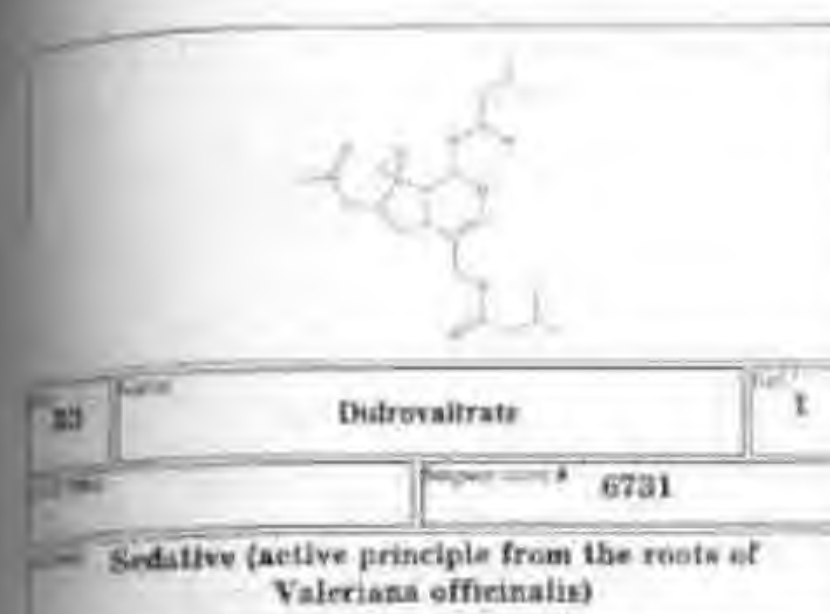
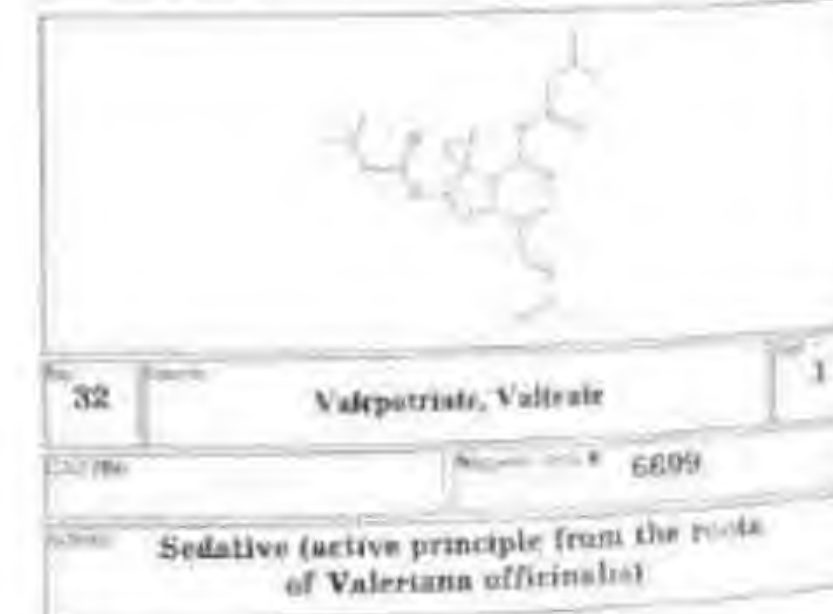
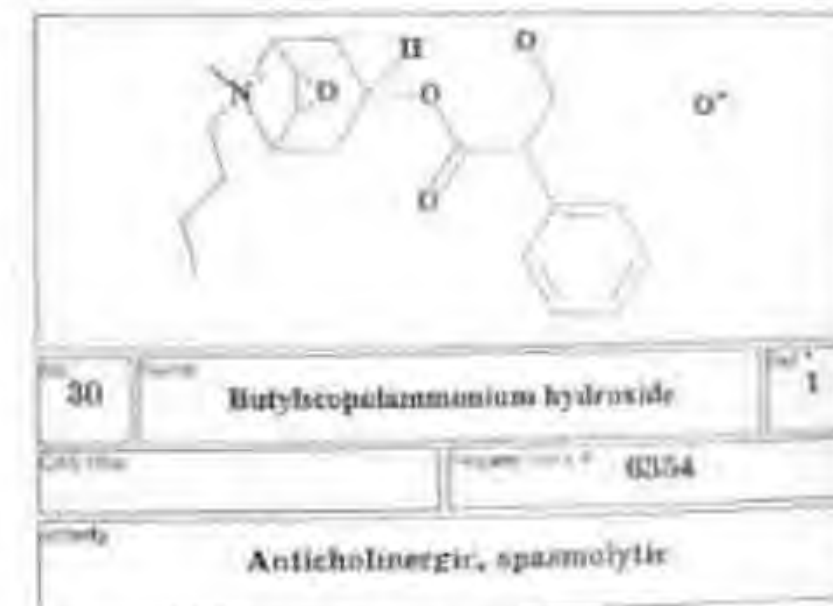
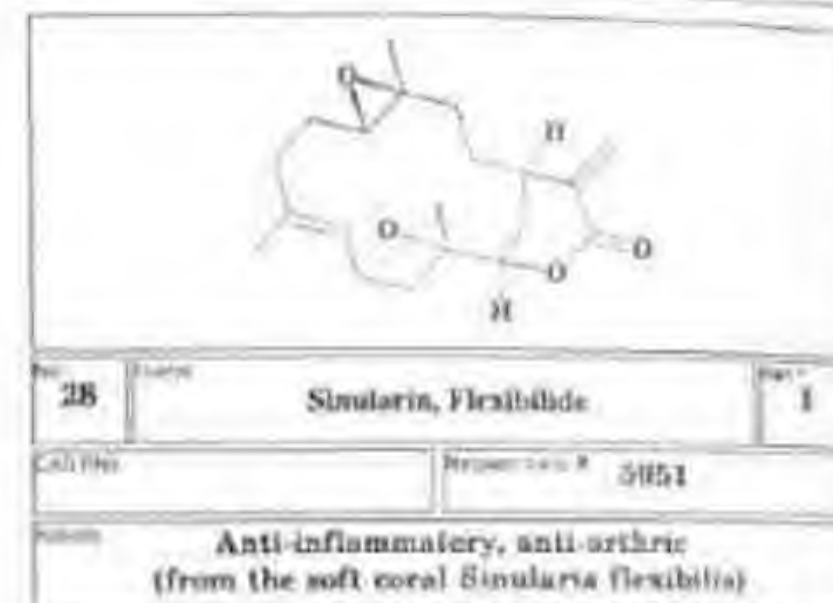
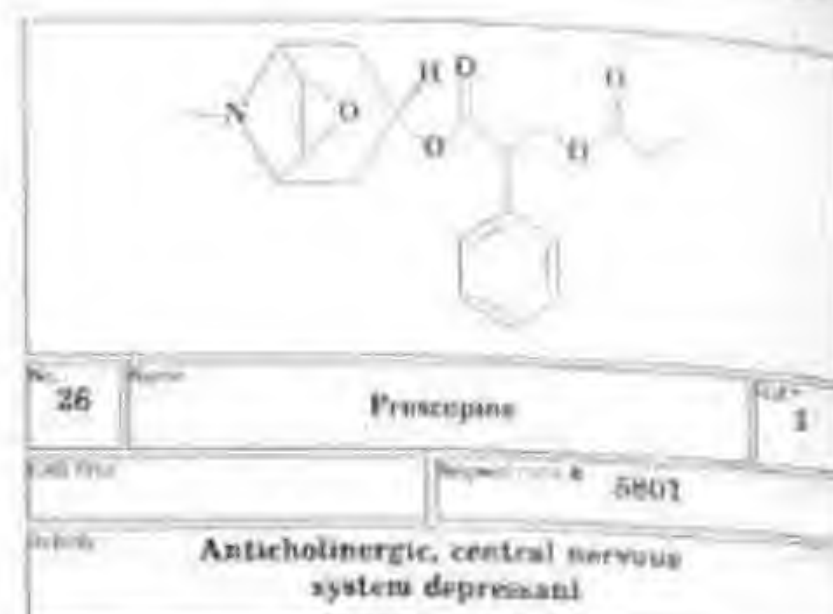
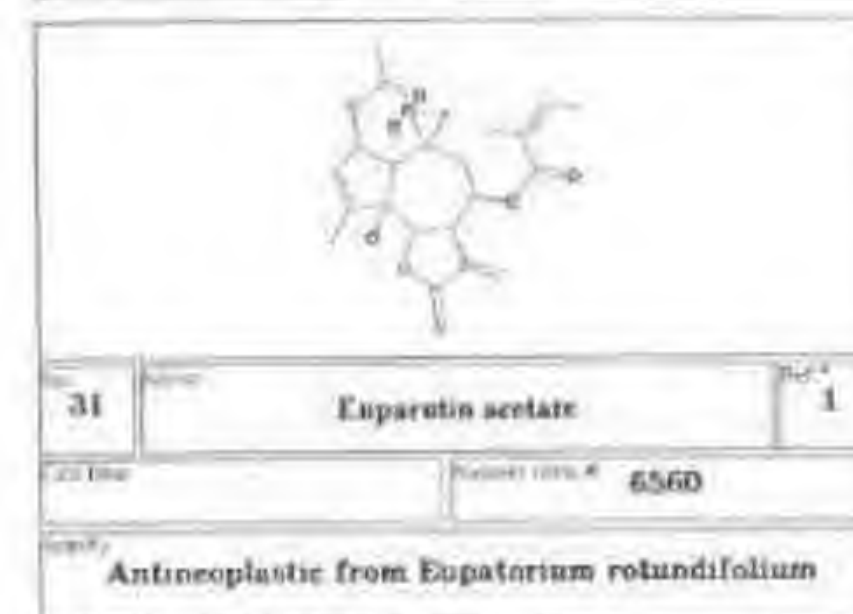
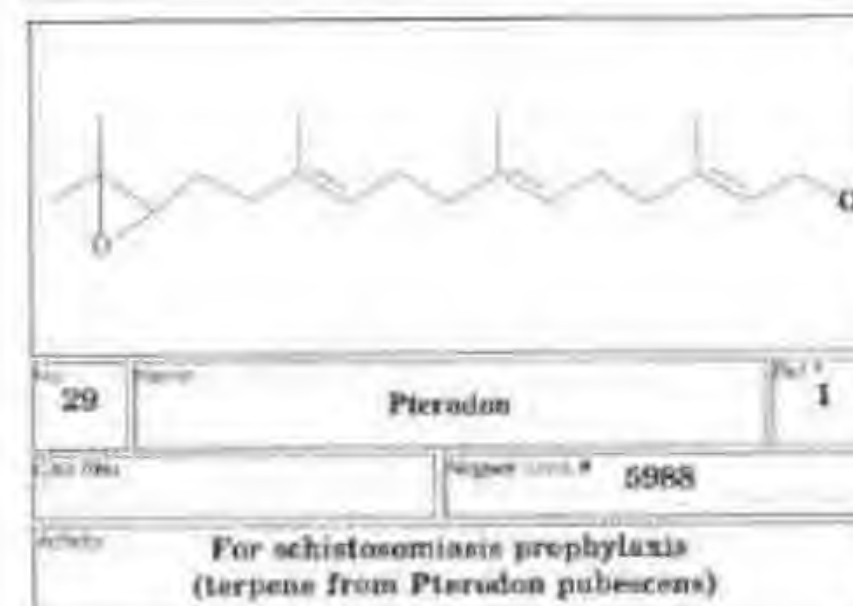
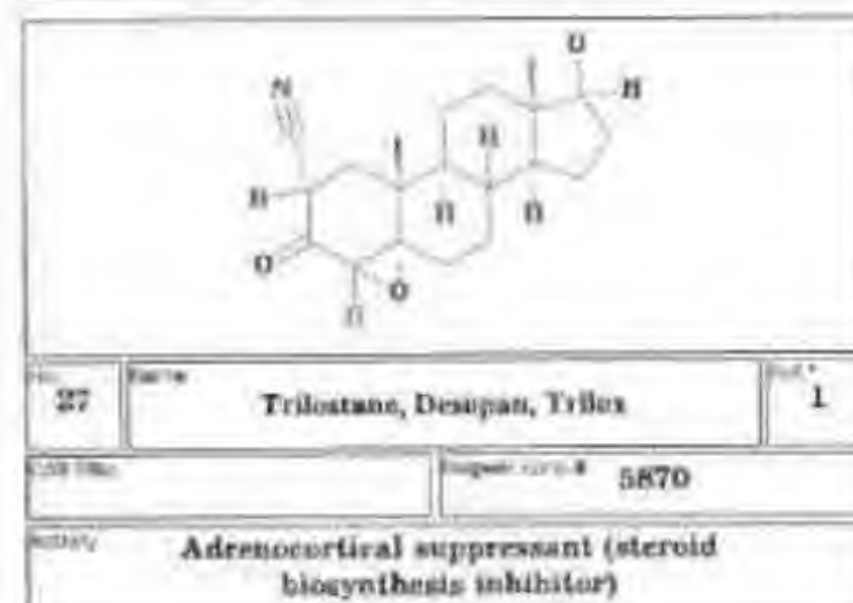
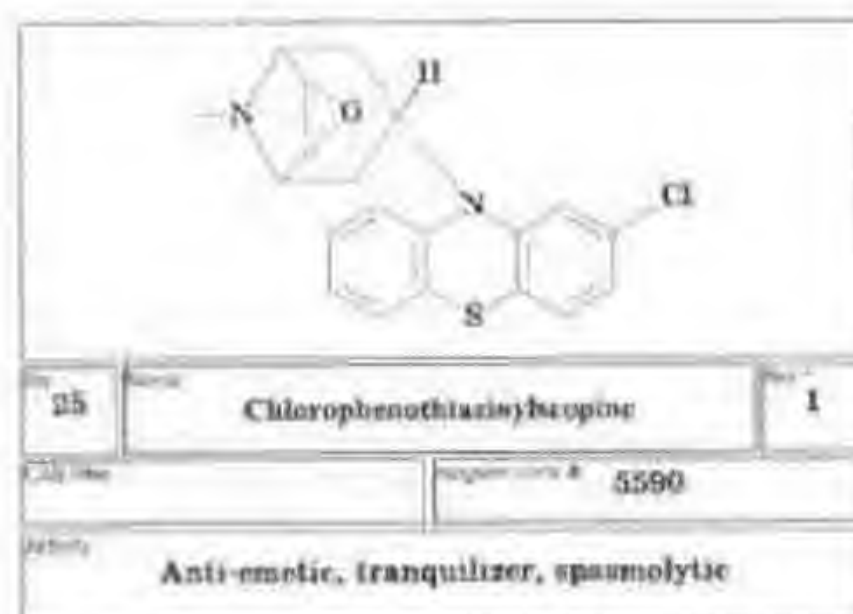


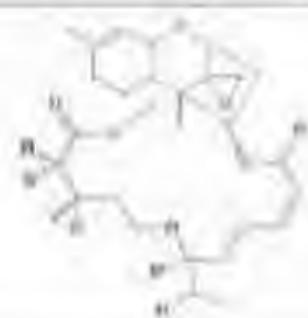
		
9	Clomoxir	1
CAS No.	Registry No. #	3167
Activity: Hypoglycemic, cardioprotective		
		
11	Ovalicin	1
CAS No.	Registry No. #	4165
Activity: Immunosuppressive antibiotic from <i>Pseudocaulium ovalis</i>		
		
13	Hyoscyne	1
CAS No.	Registry No. #	4459
Activity: Anticholinergic, sedative, mydriatic (Solanaeae alkaloid)		
		
15	Trichoderma	1
CAS No.	Registry No. #	4533
Activity: Antifungal, antineoplastic antibiotic from <i>Trichoderma viride</i>		

		
10	Heptellic acid	1
CAS No.	Registry No. #	3655
Activity: Antibacterial from <i>Gliocladium virens</i> , <i>Chaetomium globosum</i> and <i>Trichoderma viride</i>		
		
12	Epiptopidine, Eponate	1
CAS No.	Registry No. #	4205
Activity: Antineoplastic		
		
14	Hyoscinamine oxide, Scopolamine amine oxide	1
CAS No.	Registry No. #	4463
Activity: Anticholinergic, antiparkinsonian, anti emetic		
		
16	Palmoxate acil	1
CAS No.	Registry No. #	4619
Activity: Oral hypoglycemic		

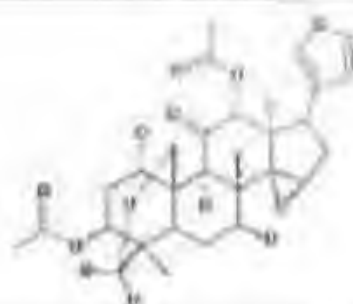
		
17	Cratreside	1
CAS No.	Registry No. #	4767
Activity: Antibiotic from <i>Croton macrostachys</i>		
		
19	Methyl palmoxate	1
CAS No.	Registry No. #	5074
Activity: Oral hypoglycemic		
		
21	Cervicarin	1
CAS No.	Registry No. #	5215
Activity: Antineoplastic antibiotic from <i>Streptomyces oregonensis</i>		
		
23	Angidol, Disacoxysolponol	1
CAS No.	Registry No. #	5428
Activity: Antiviral, immunosuppressive, cytostatic from <i>Fusarium</i> species		

		
18	Methylscopolamine hydroxide	1
CAS No.	Registry No. #	4970
Activity: Anticholinergic, spasmolytic		
		
20	Elephantopin	1
CAS No.	Registry No. #	5213
Activity: Cytostatic		
		
22	Trichotecin	1
CAS No.	Registry No. #	5384
Activity: Antibiotic from <i>trichotecium roseum</i>		
		
24	Ethylhyoscyne hydroxide	1
CAS No.	Registry No. #	5441
Activity: Anticholinergic, bronchospasmolytic		





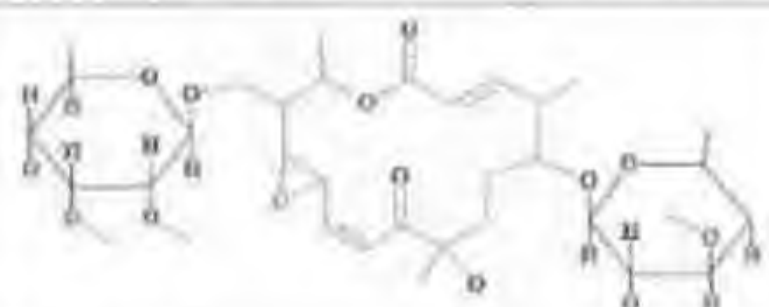
№	41	Имя	Roridin A	Стр.	1
Синонимы	Regeneron # 7801				
Активность	Antineoplastic, insecticide (antibiotic from <i>Myrothecium roridum</i>)				



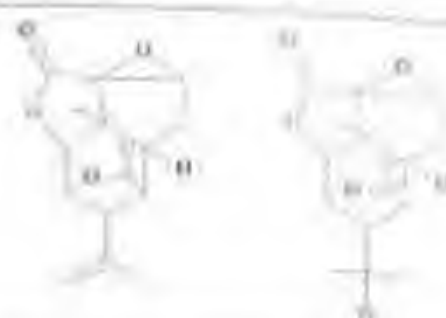
№	43	Имя	Chuanlansu, Toosendanin	Стр.	1
Синонимы	Regeneron # 7867				
Активность	Anthelmintic from the bark of <i>Melia toosendan</i>				



№	45	Имя	Natamycin, Pimaricin, Tenecrocin	Стр.	1
Синонимы	Regeneron # 8004				
Активность	Antifungal antibiotic from <i>Streptomyces natalensis</i>				



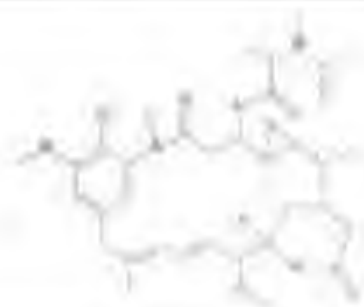
№	47	Имя	6-Desmethylchalomycin, Neutracycin	Стр.	1
Синонимы	Regeneron # 8050				
Активность	Antibiotic from <i>Streptomyces rimosus</i>				



№	42	Имя	Cusculin, Picnatoxin	Стр.	1
Синонимы	Regeneron # 7858				
Активность	Central and respiratory stimulant, antidote to barbiturate poisoning				



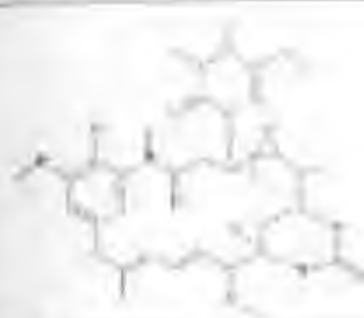
№	44	Имя	Juvenimycin A3, Rosamycin	Стр.	1
Синонимы	Regeneron # 7835				
Активность	Antibiotic from <i>Micromonospora rosaria</i>				



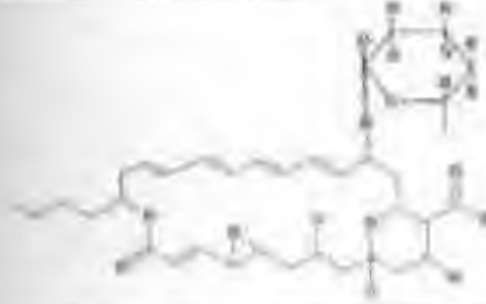
№	46	Имя	Maytansine	Стр.	1
Синонимы	Regeneron # 8033				
Активность	Antineoplastic (ansa macroide from <i>Maytenus ovalis</i>)				



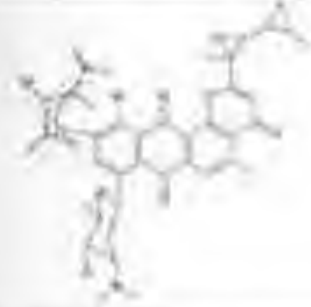
№	48	Имя	Rosamycin propionate	Стр.	1
Синонимы	Regeneron # 8031				
Активность	Antibiotic from <i>Micromonospora rosaria</i>				



№	49	Имя	Maytansine	Стр.	1
Синонимы	Regeneron # 8069				
Активность	Antineoplastic				



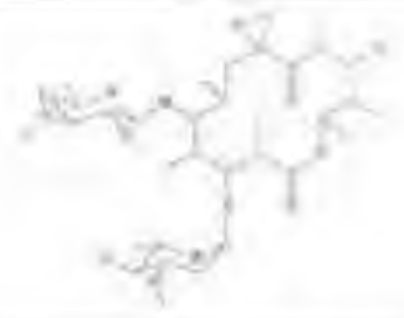
№	51	Имя	Lucensomycin, Luzimycin	Стр.	1
Синонимы	Regeneron # 8098				
Активность	Antibiotic from <i>Streptomyces lucensis</i>				



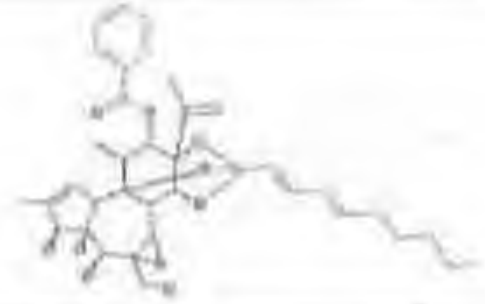
№	53	Имя	Hedamycin	Стр.	1
Синонимы	Regeneron # 8181				
Активность	Antineoplastic antibiotic from <i>Streptomyces griseoruber</i>				



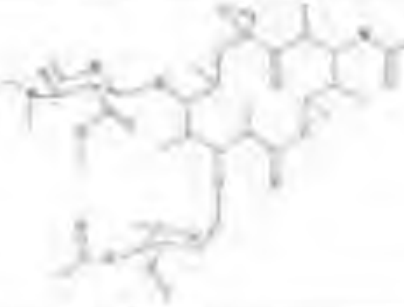
№	55	Имя	Maridomycin	Стр.	1
Синонимы	Regeneron # 8193				
Активность	Antibiotic from <i>Streptomyces hygroscopicus</i> H5050				



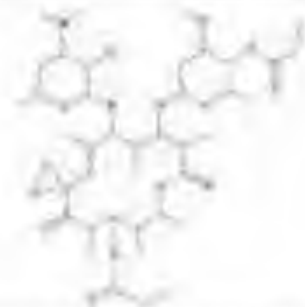
№	59	Имя	Oleandomycin	Стр.	1
Синонимы	Regeneron # 8063				
Активность	Antibiotic from <i>Streptomyces antibioticus</i>				



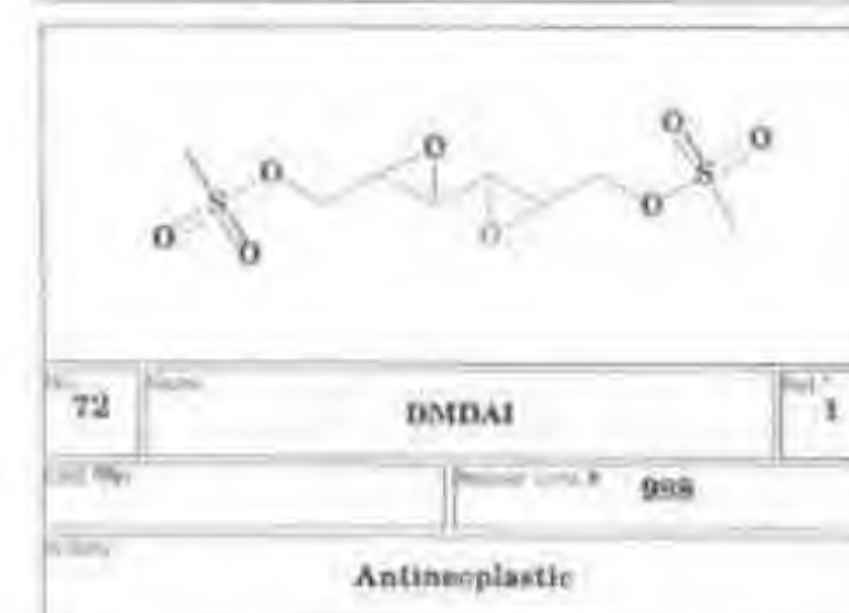
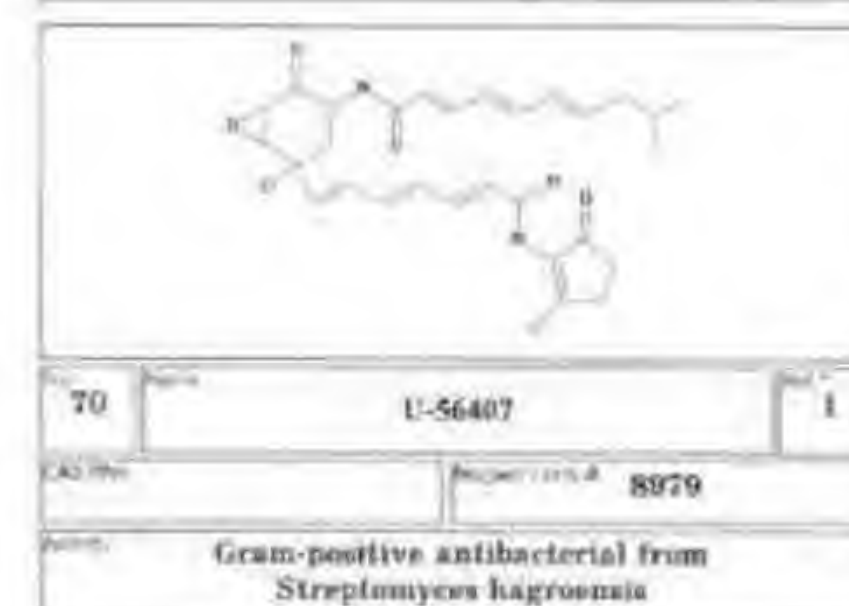
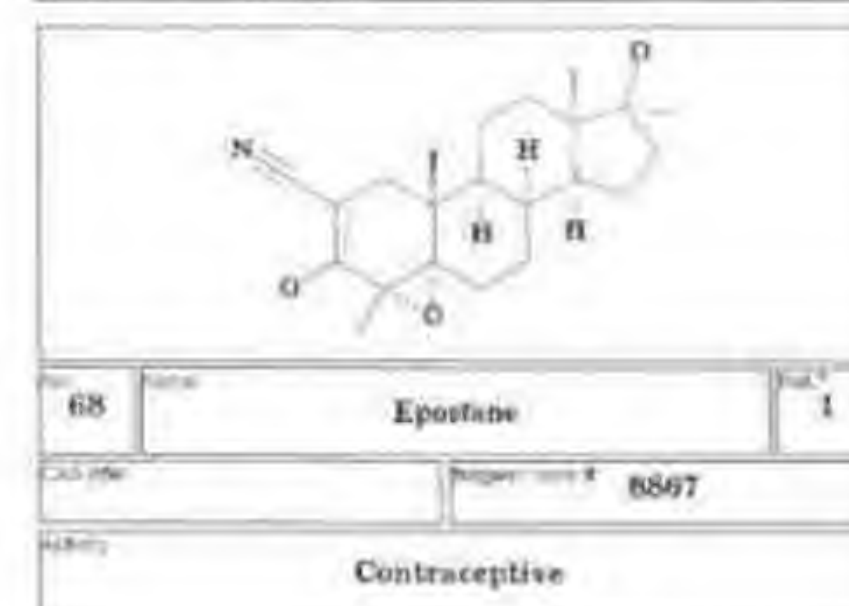
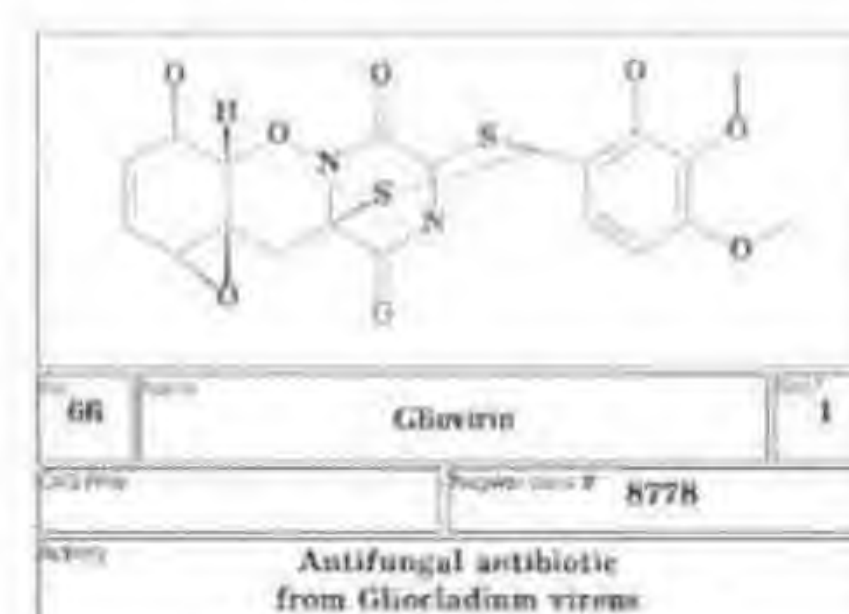
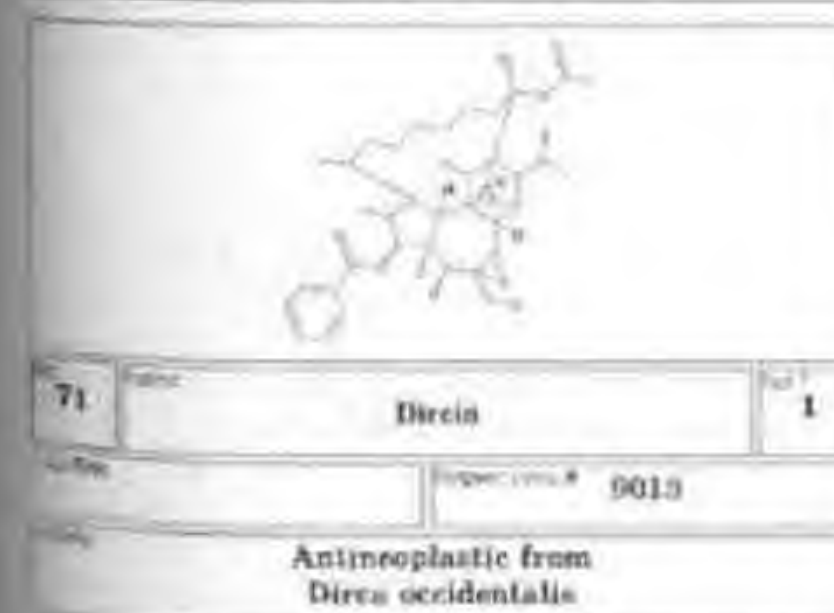
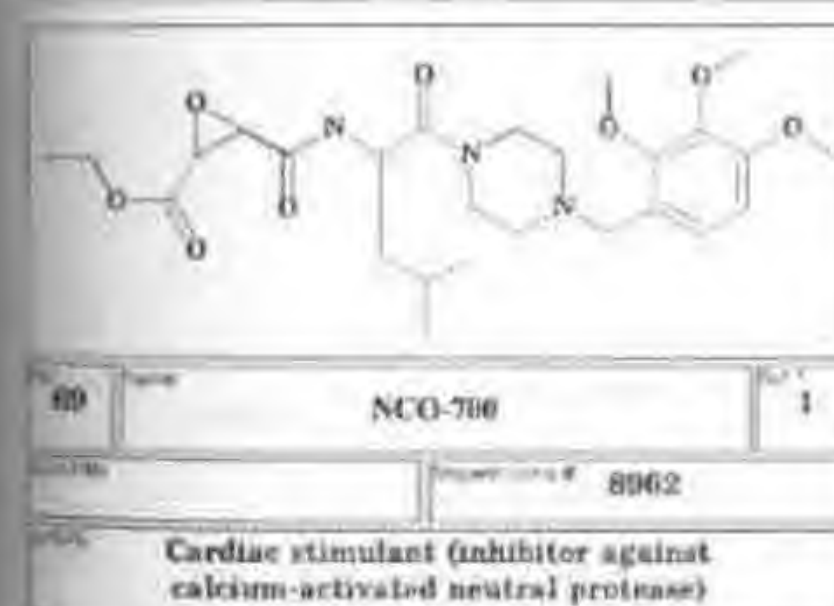
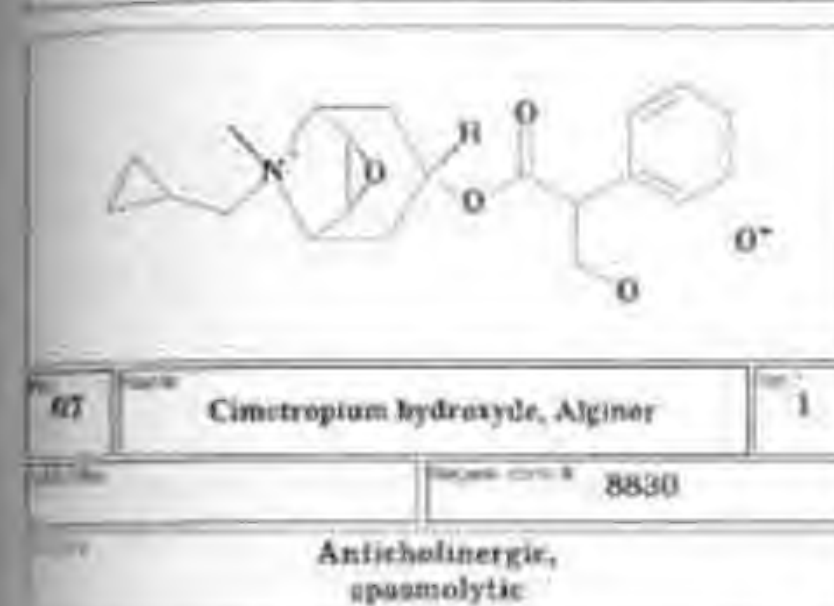
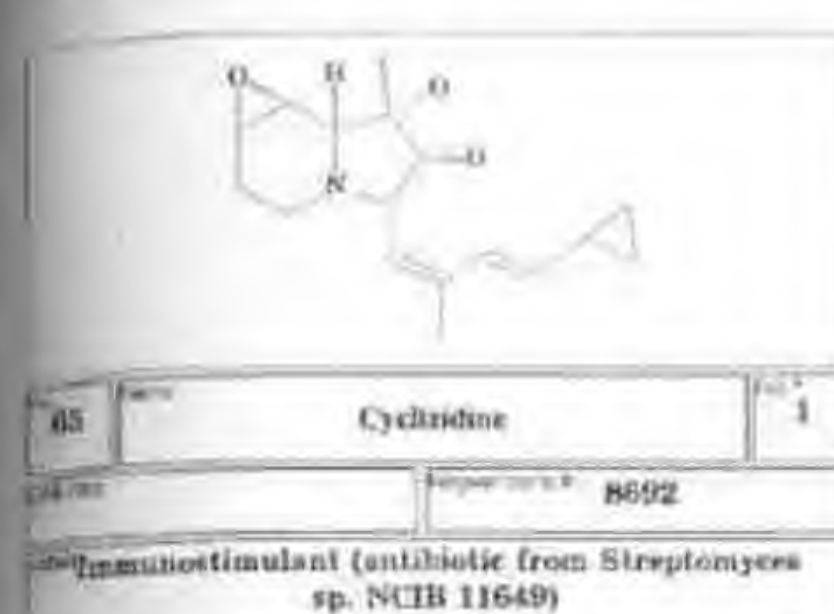
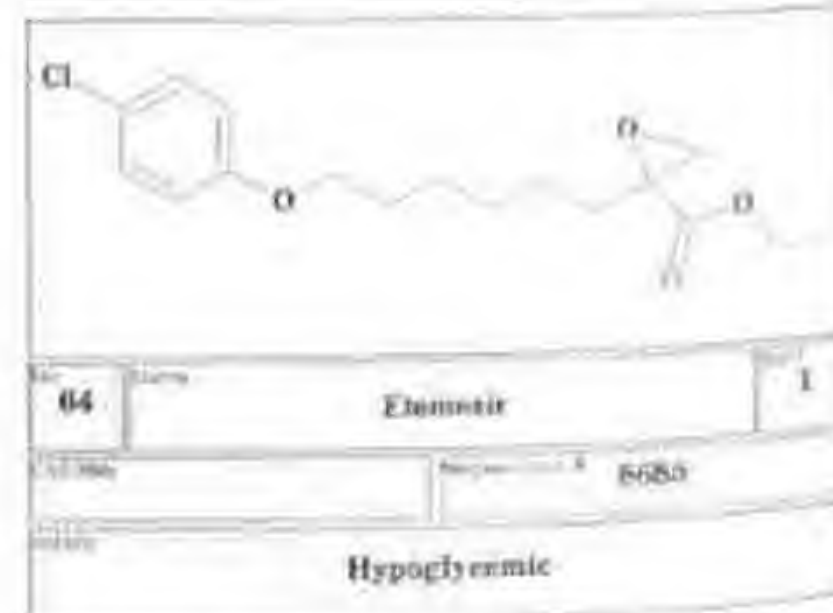
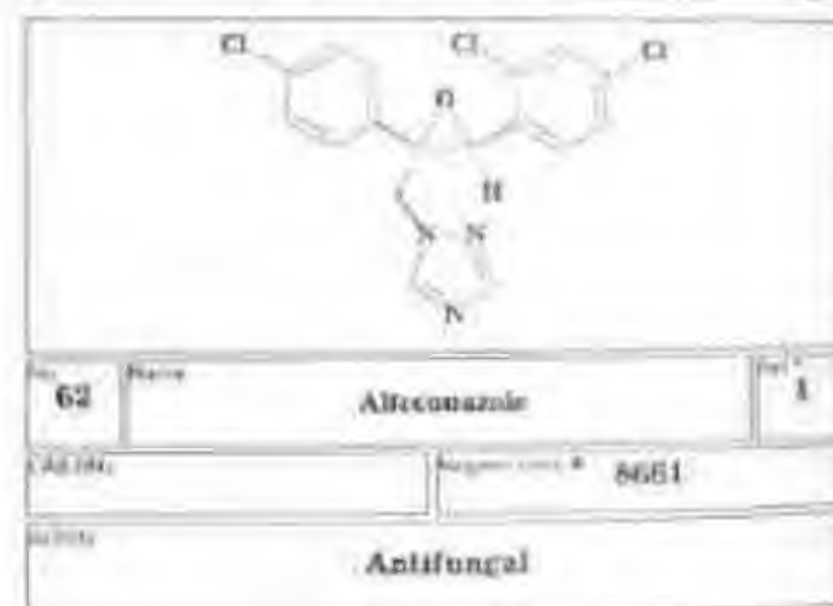
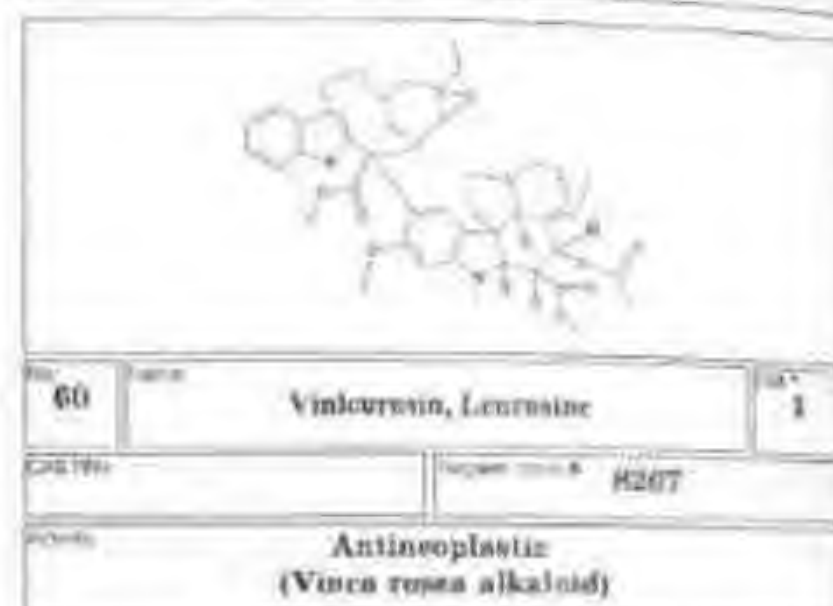
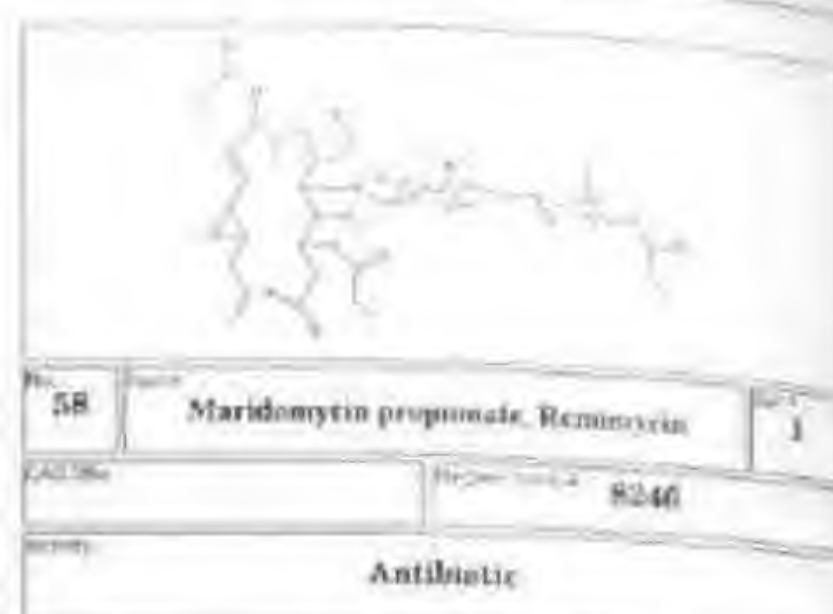
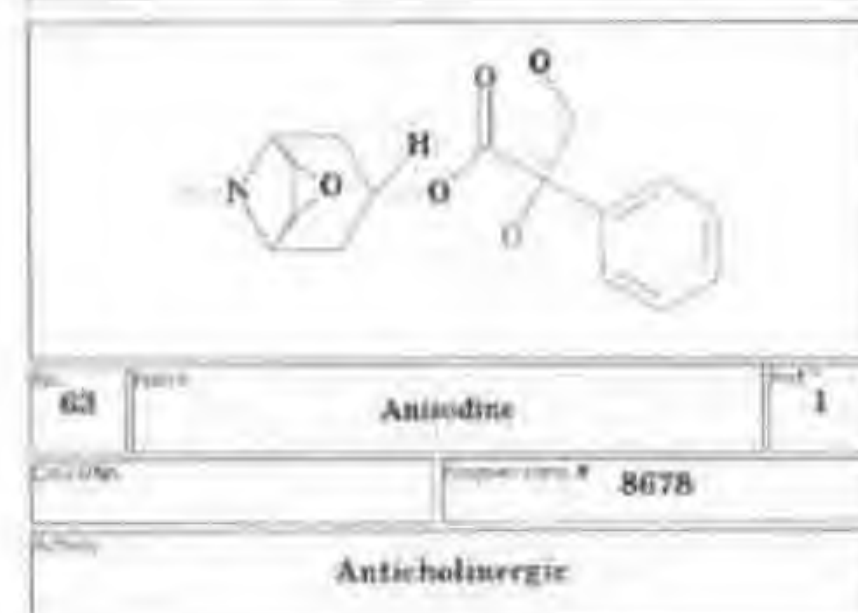
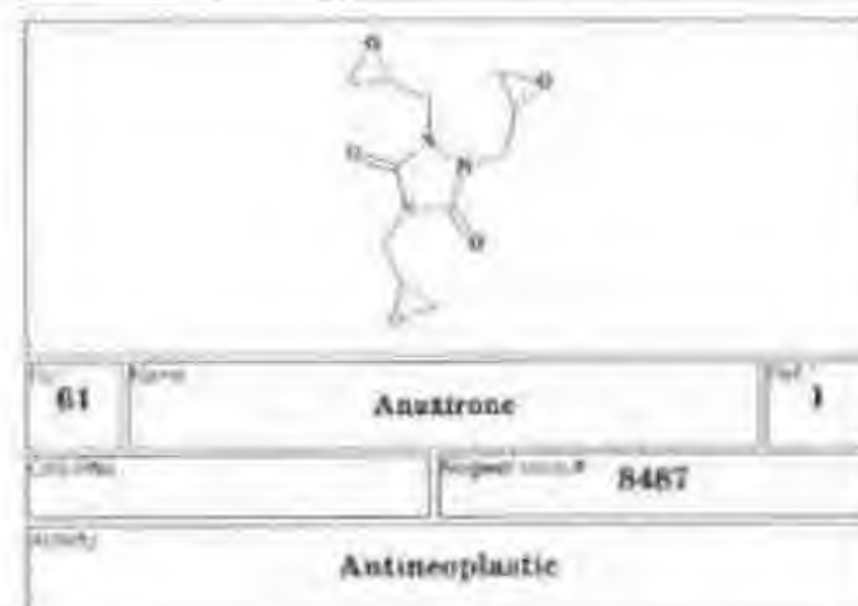
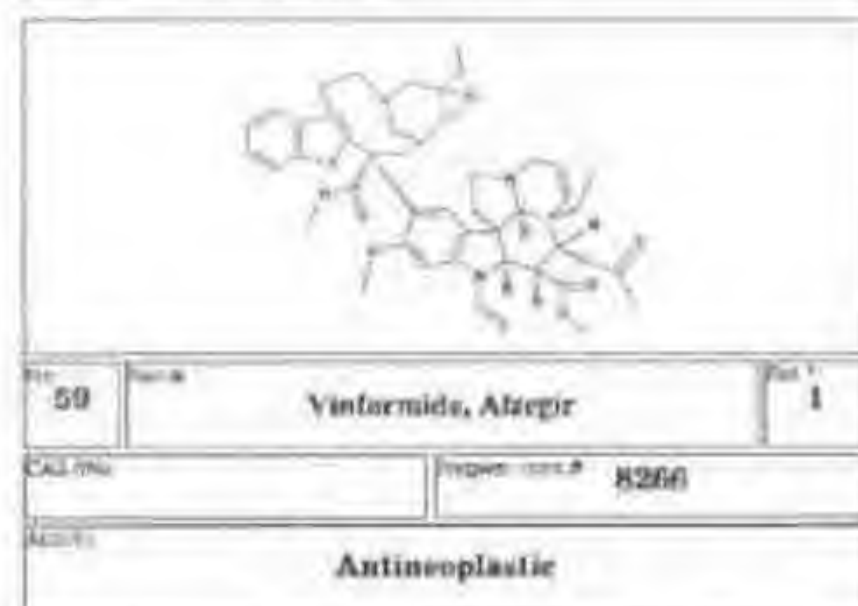
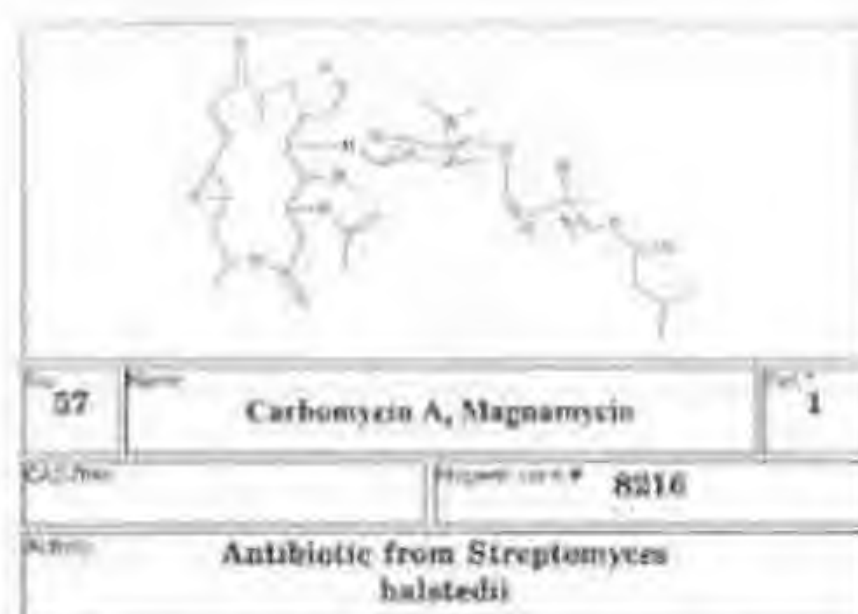
№	52	Имя	Goldalidin, Odoracin, Yranthacin	Стр.	1
Синонимы	Regeneron # 8115				
Активность	Antineoplastic from flowers of <i>Daphne genkwa</i>				

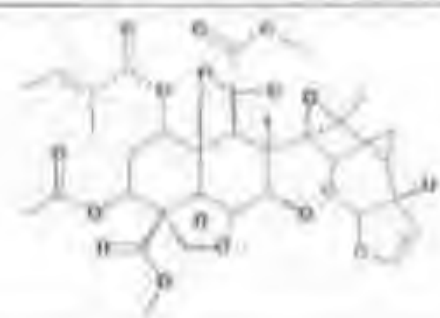


№	54	Имя	Oleandomycin triacetate, Troleandomycin	Стр.	1
Синонимы	Regeneron # 8101				
Активность	Antibiotic				

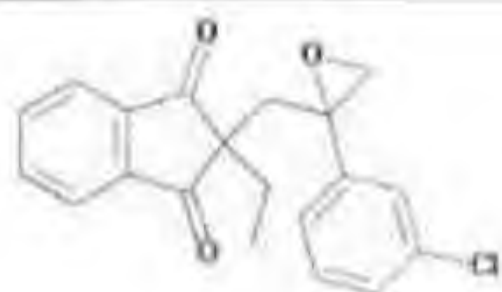


№	56	Имя	Diproleandomycin	Стр.	1
Синонимы	Regeneron # 8195				
Активность	Antibiotic				

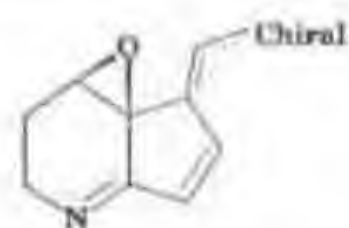




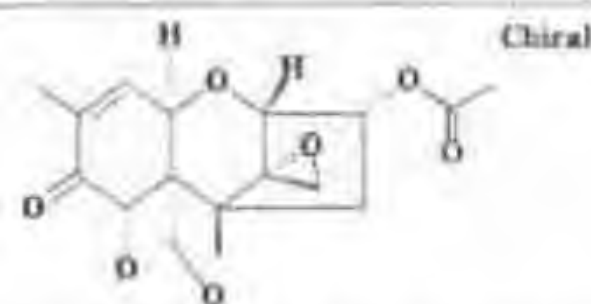
73	Name	Azadirachtin	Ref. 2
CAS RN	Regist. code: B		
Activity	Insecticide		



75	Name	MK-243	Ref. 2
CAS RN	Regist. code: B		
Activity	Herbicide		



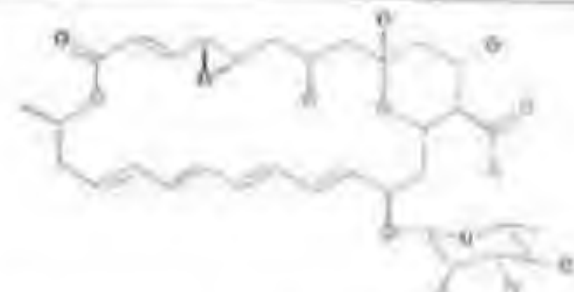
77	Name	ARIKOVIROMYCIN LACTUMCIDIN	Ref. 724
CAS RN	31774-33-1		
Activity	VIRUCIDES; ANTIBIOTICS		



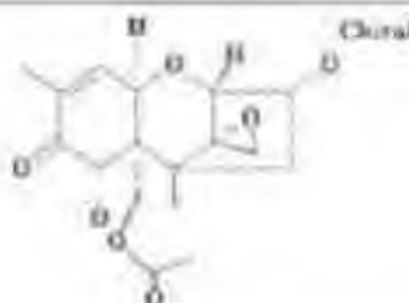
79	Name	3-ACETYLDEOXYNIVALENOL ACETYLDEOXYNIVALENOL 3	Ref. 724
CAS RN	50722-35-5		
Activity	TOXINS		



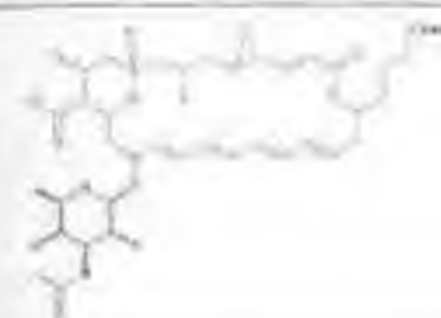
74	Name	BAS 480F	Ref. 2
CAS RN	Regist. code: B		
Activity	Fungicide		



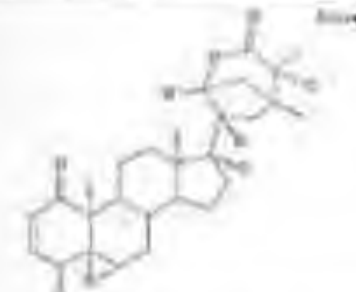
76	Name	Natamycin	Ref. 2
CAS RN	Regist. code: B		
Activity	Fungicide		



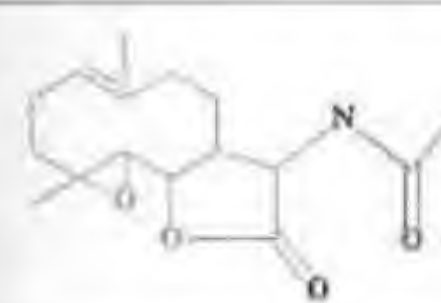
78	Name	ACETYLDEOXYNIVALENOL-15	Ref. 724
CAS RN	94388-32-6		
Activity	TOXINS		



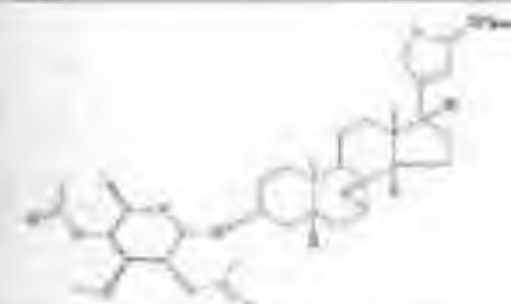
81	Name	ACETYLUCIMYCIN-N	Ref. 724
CAS RN	Regist. code: B		
Activity	ANTIBIOTICS		



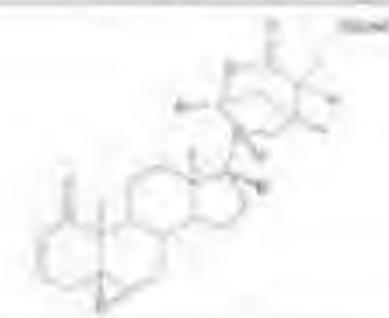
83	Name	ACNISTIN-E	Ref. 724
CAS RN	76994-39-3		
Activity	IMMUNOSUPPRESSIVES		



85	Name	ACETYLARTHENOLIDINE-N	Ref. 724
CAS RN	Regist. code: B		
Activity	CYTOSTATICS		



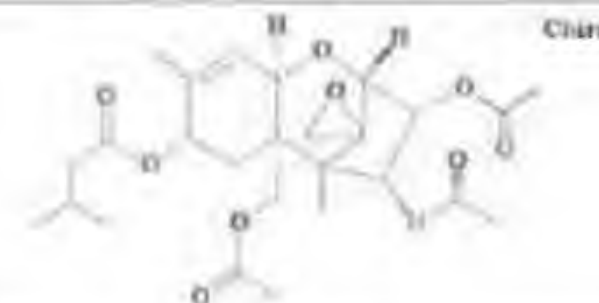
87	Name	ACETYLTANGHININ	Ref. 724
CAS RN	Regist. code: B		
Activity	CARDIANTS		



82	Name	ACNISTIN-A	Ref. 724
CAS RN	77011-62-2		
Activity	IMMUNOSUPPRESSIVES		



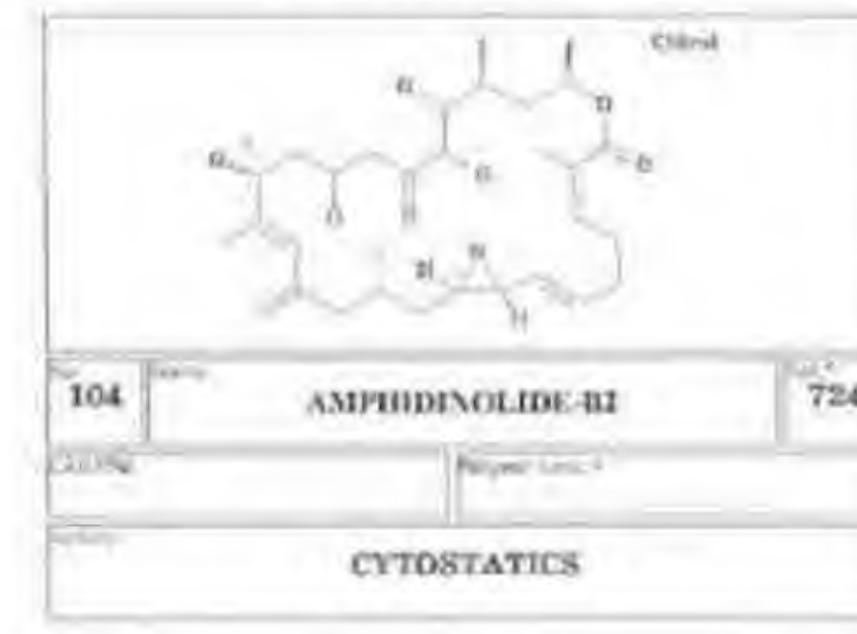
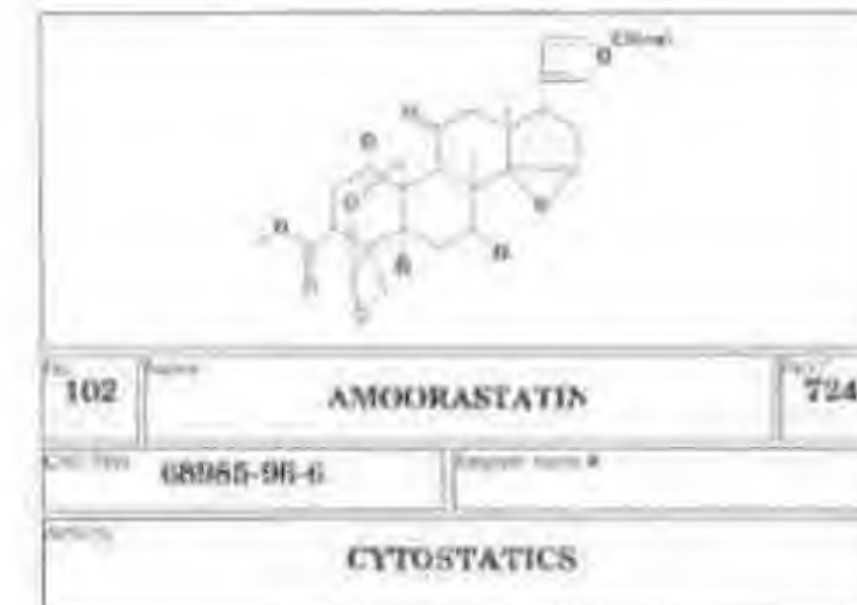
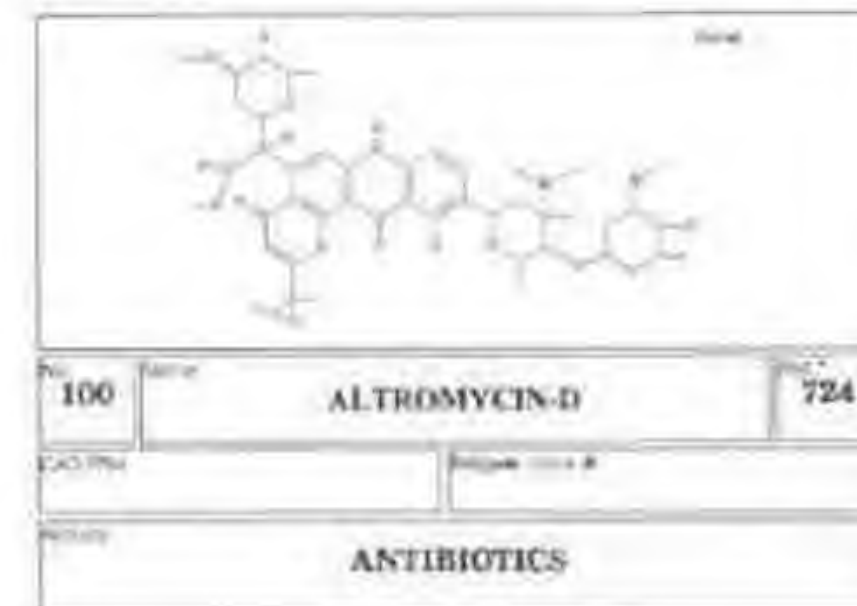
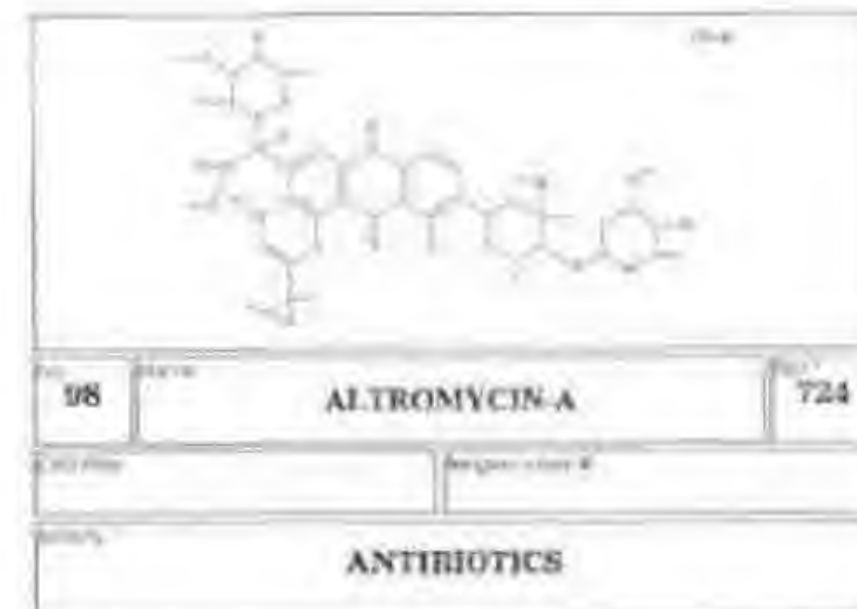
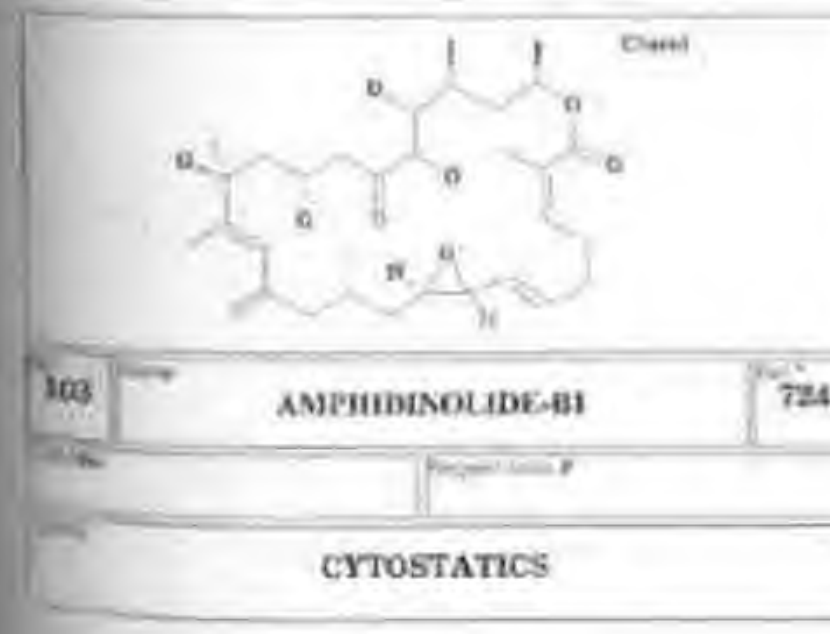
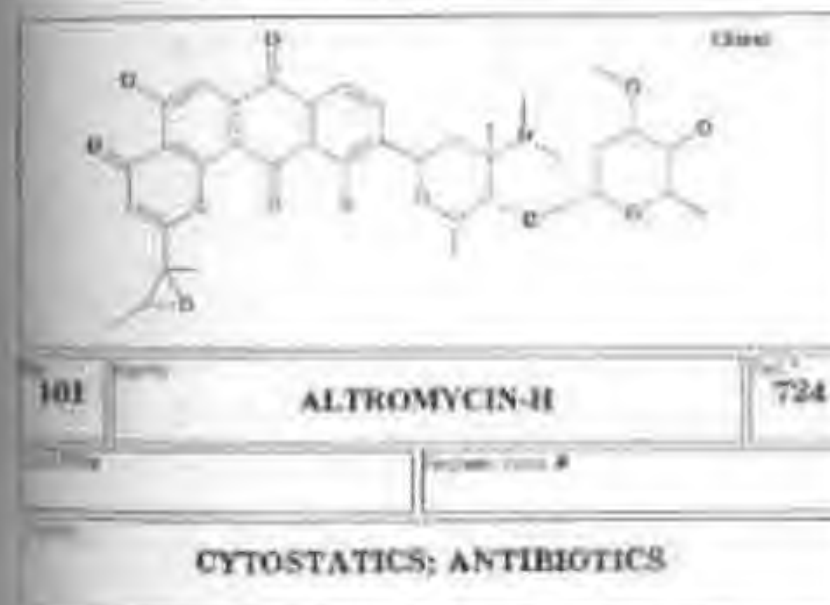
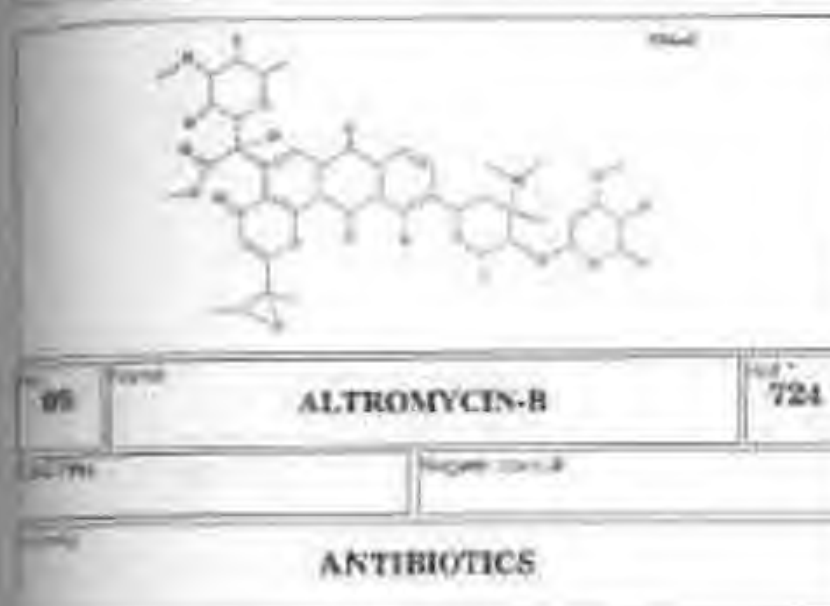
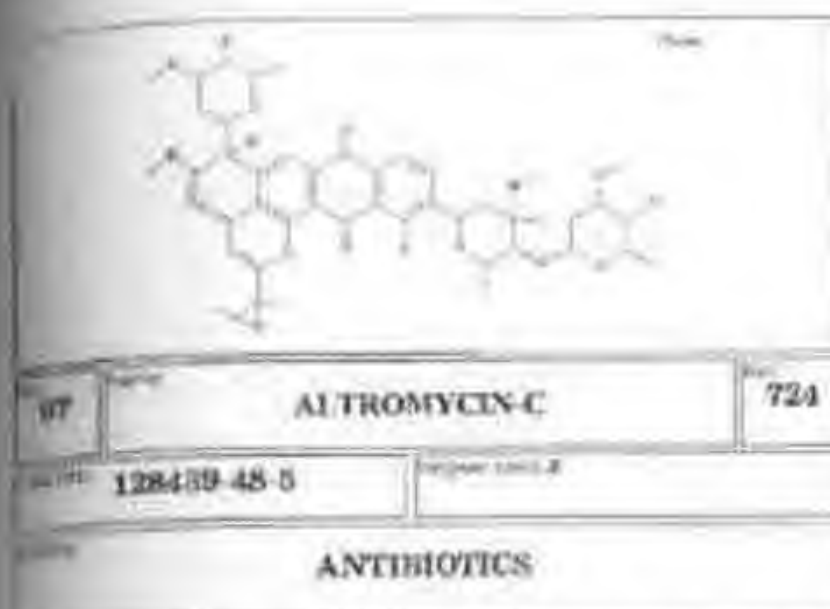
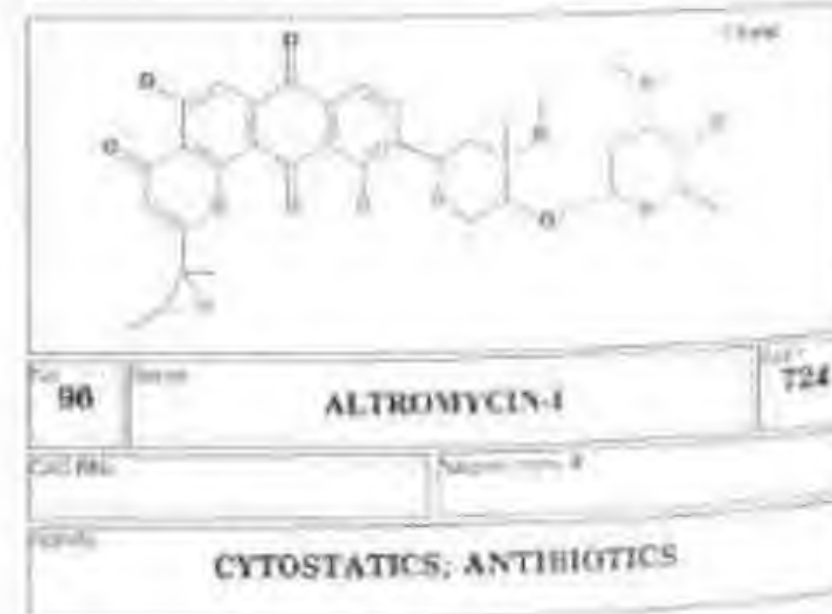
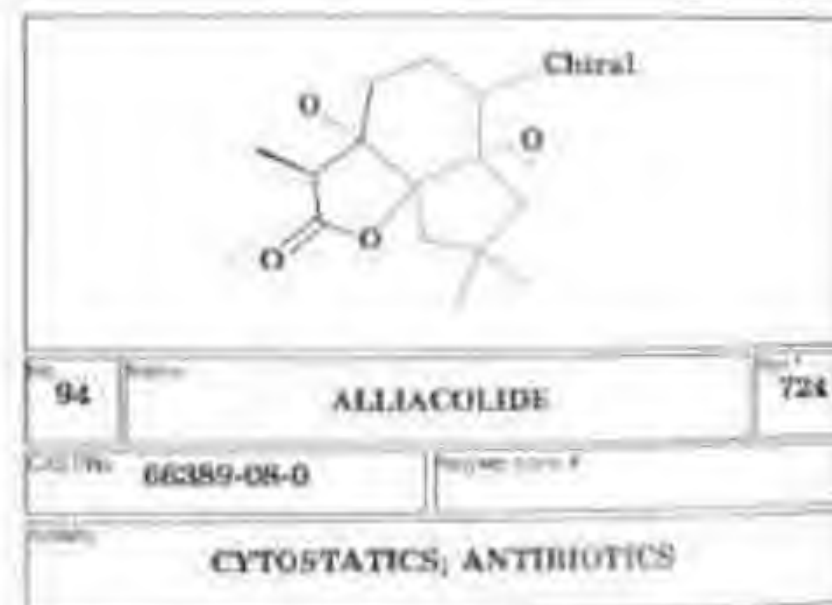
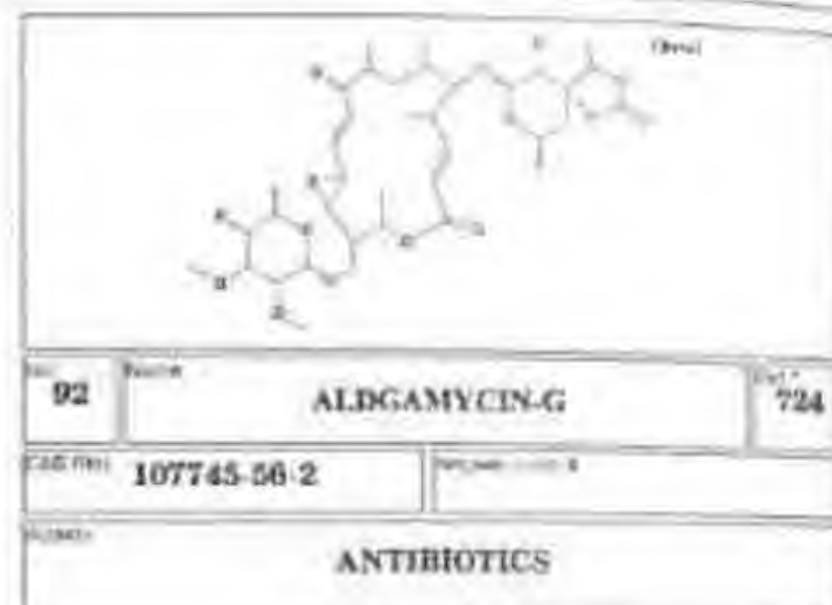
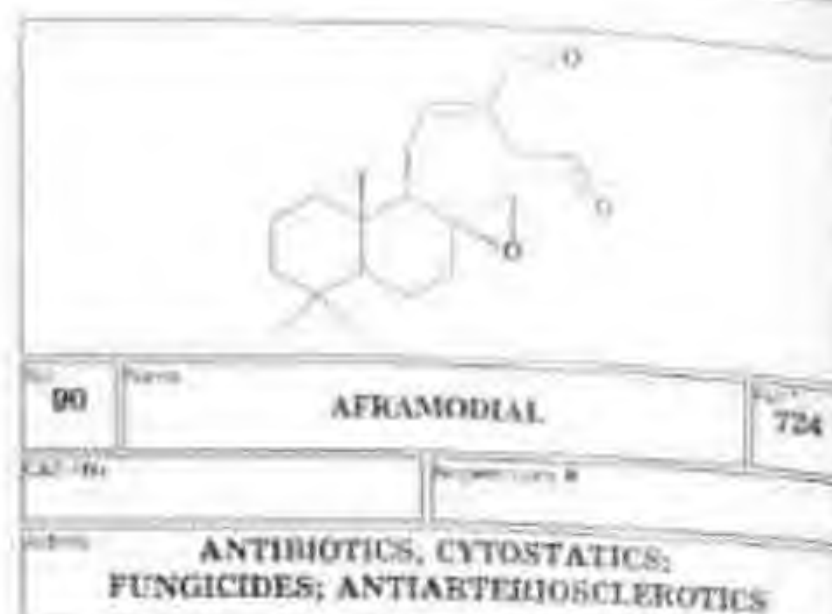
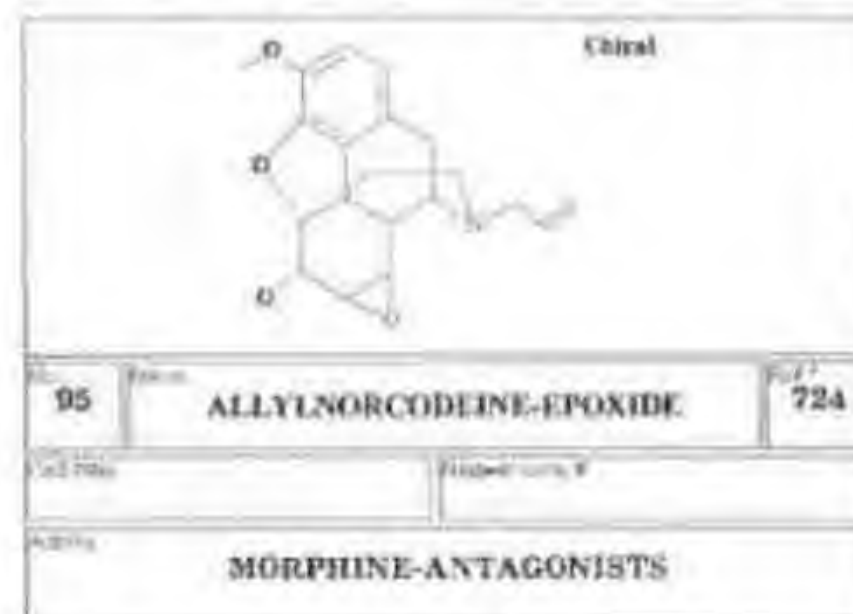
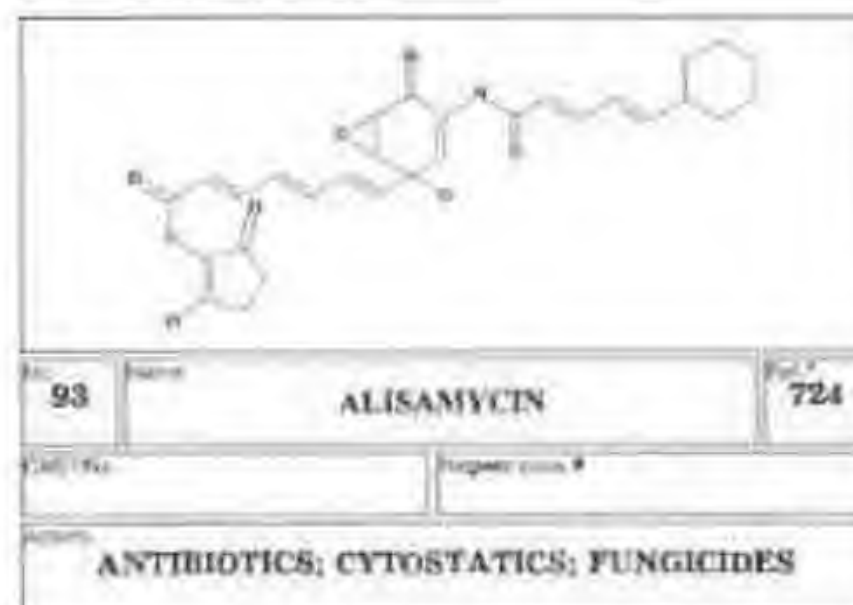
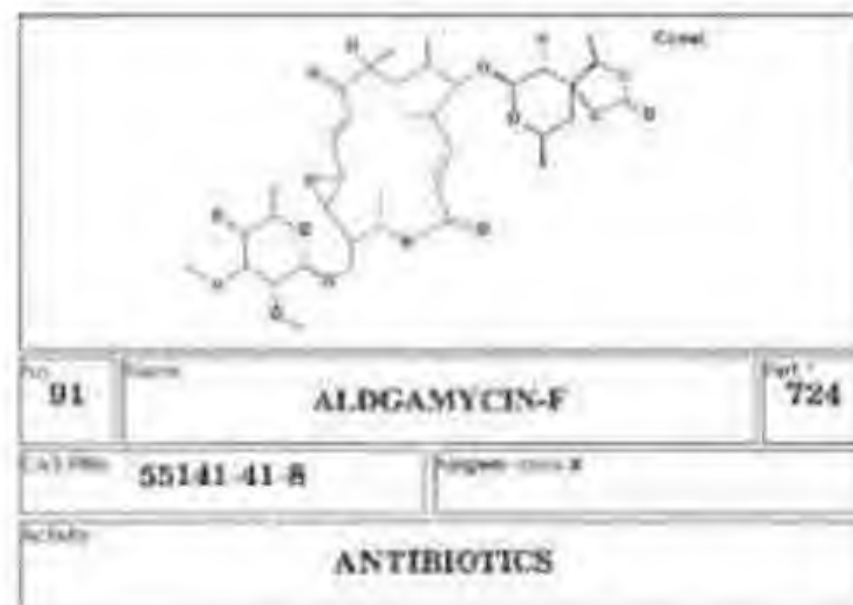
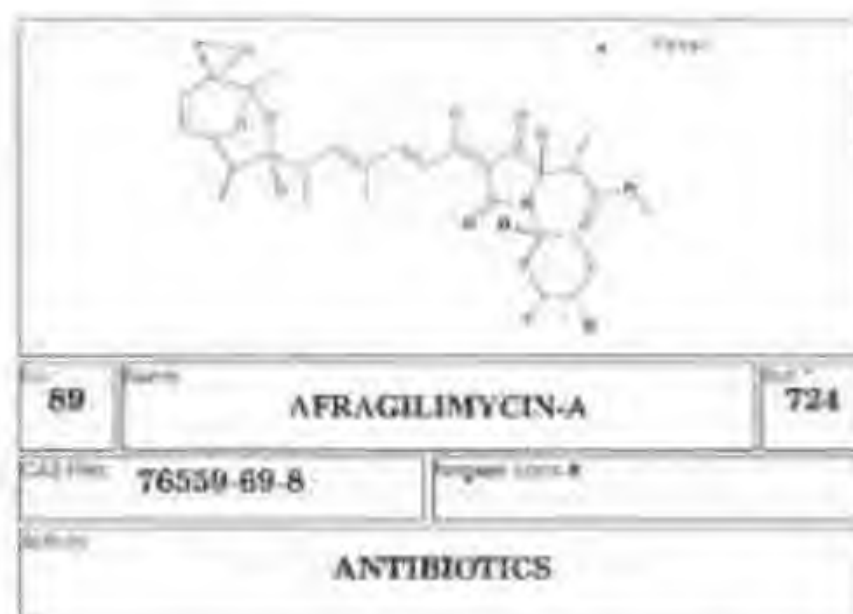
84	Name	ACETYPANAXYDOL	Ref. 724
CAS RN	121820-32-4		
Activity	CYTOSTATICS		

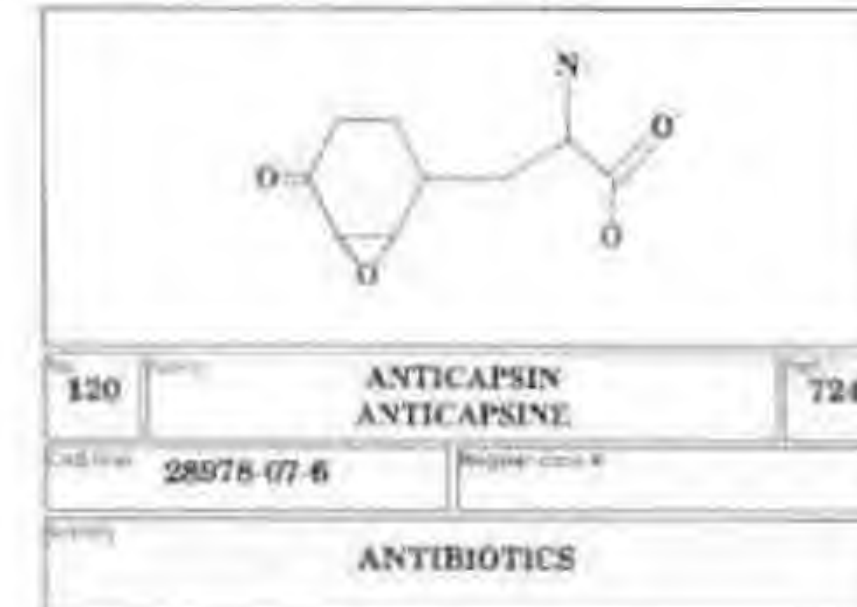
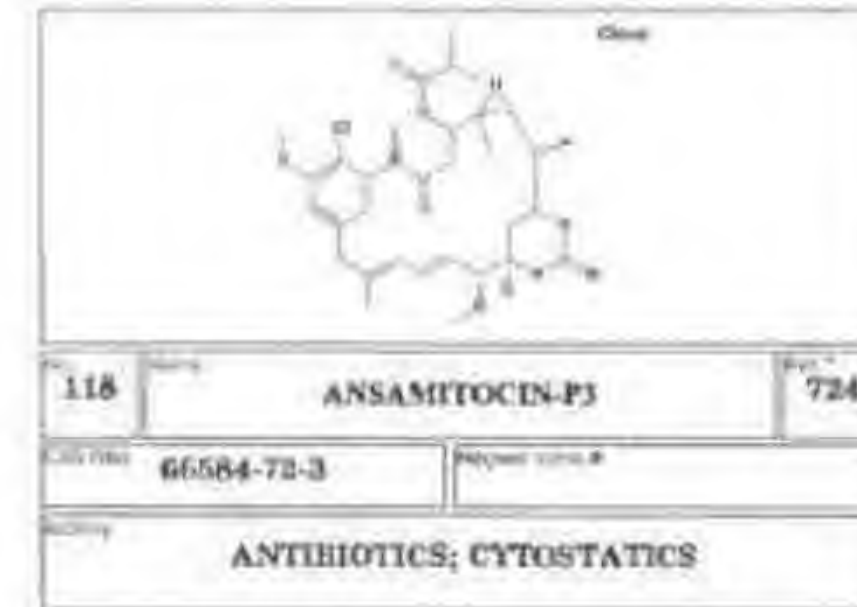
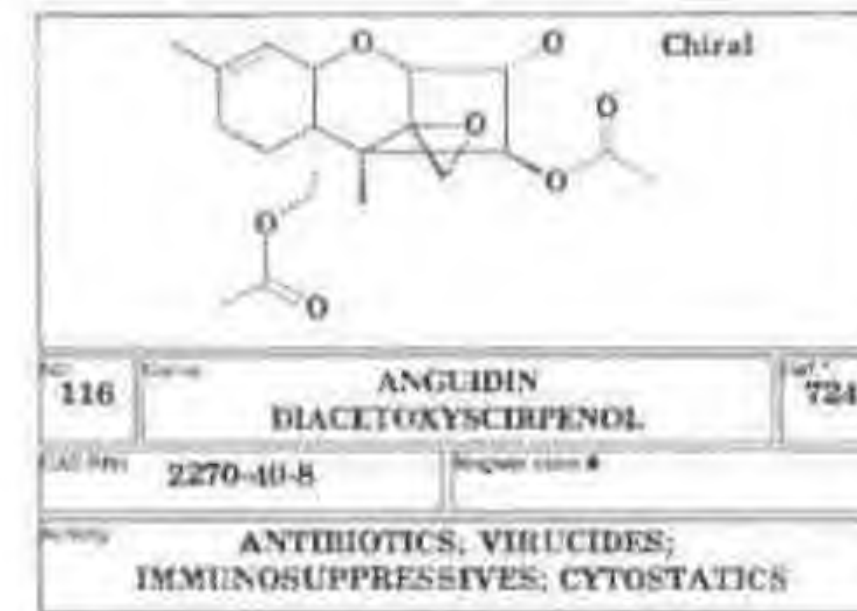
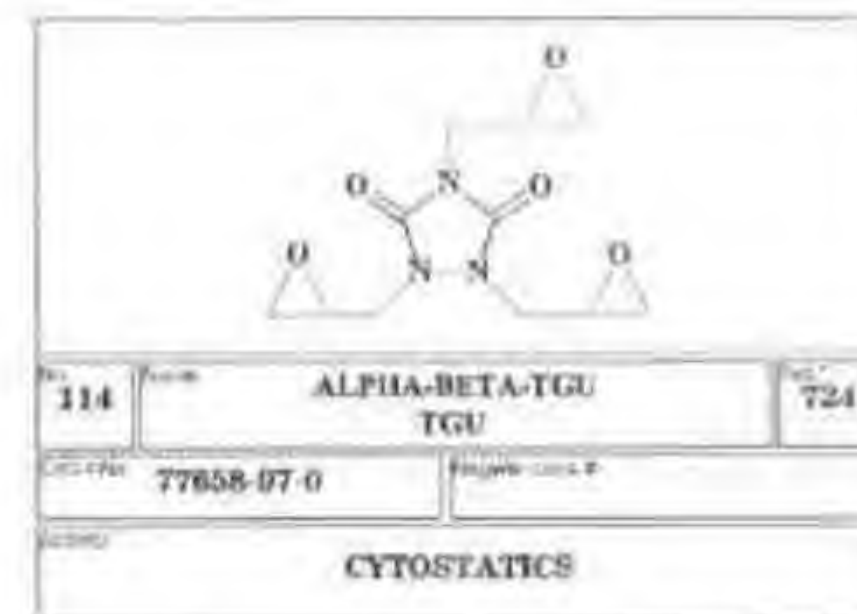
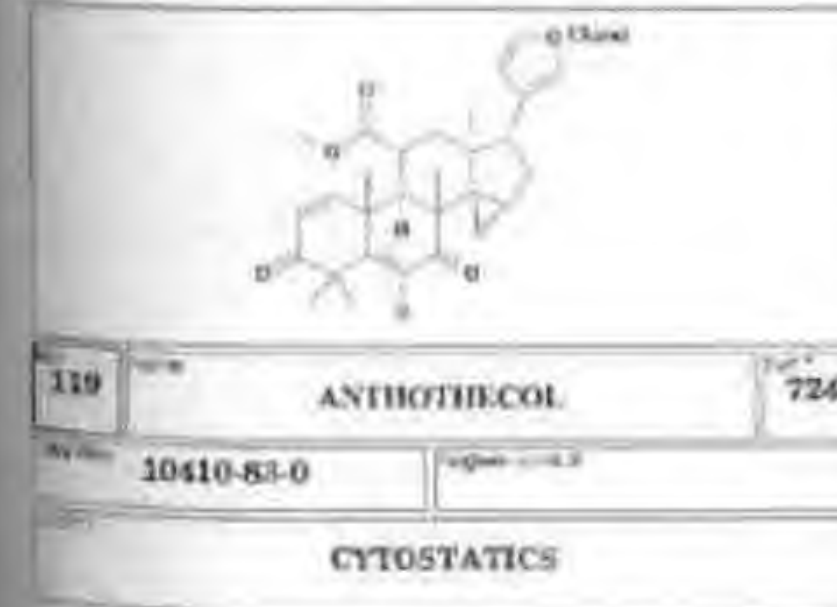
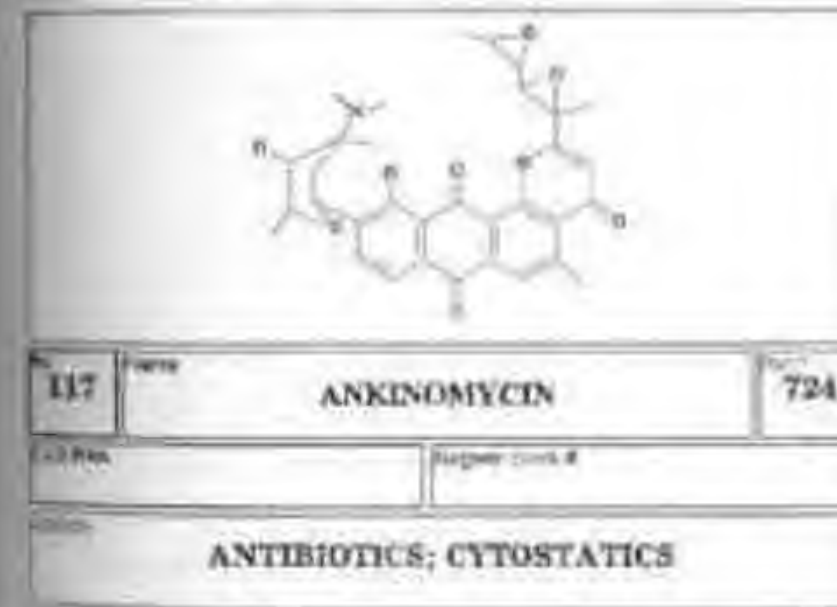
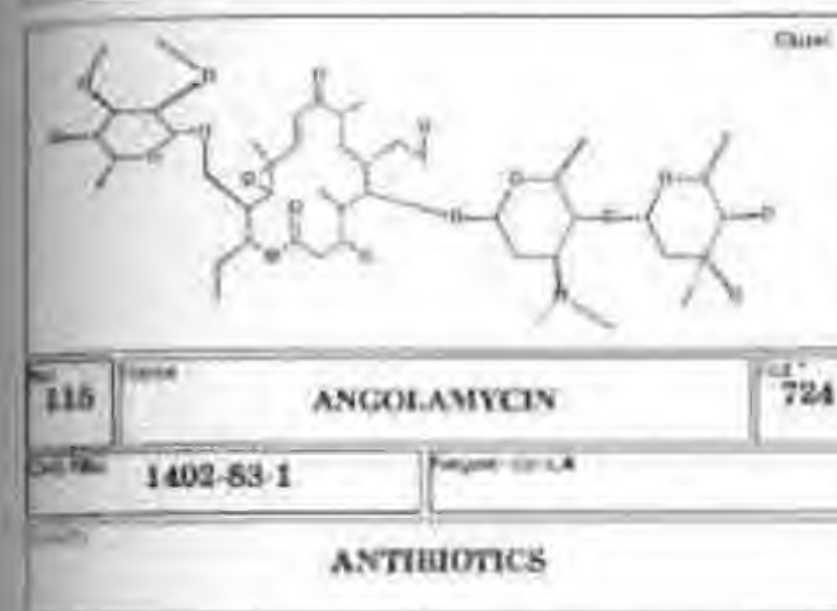
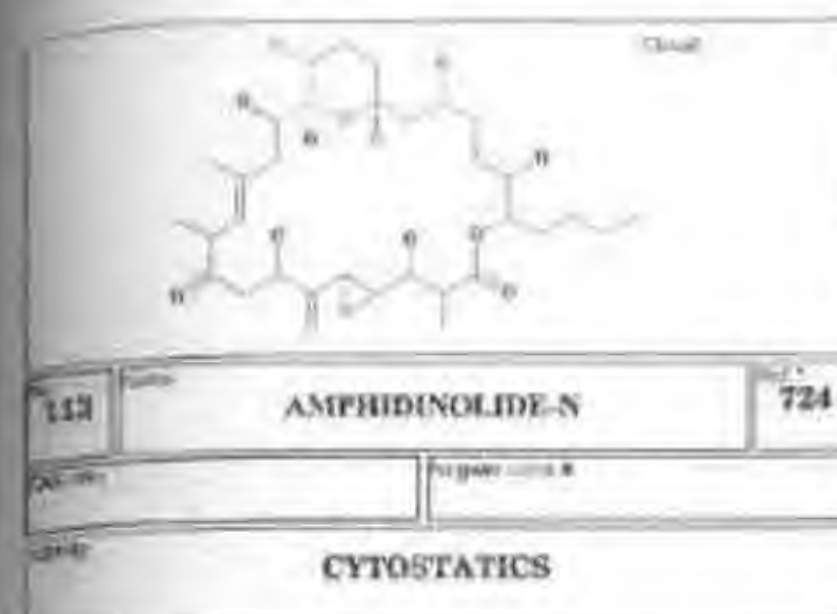
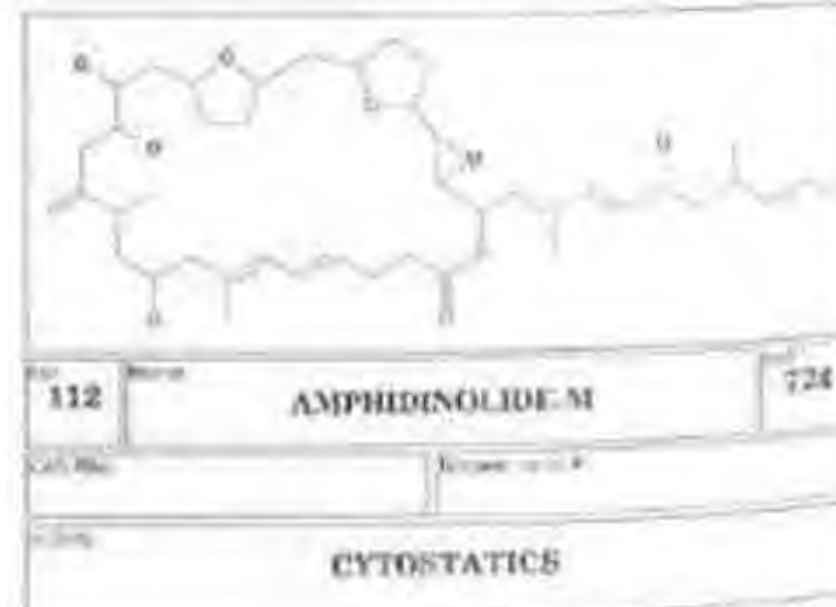
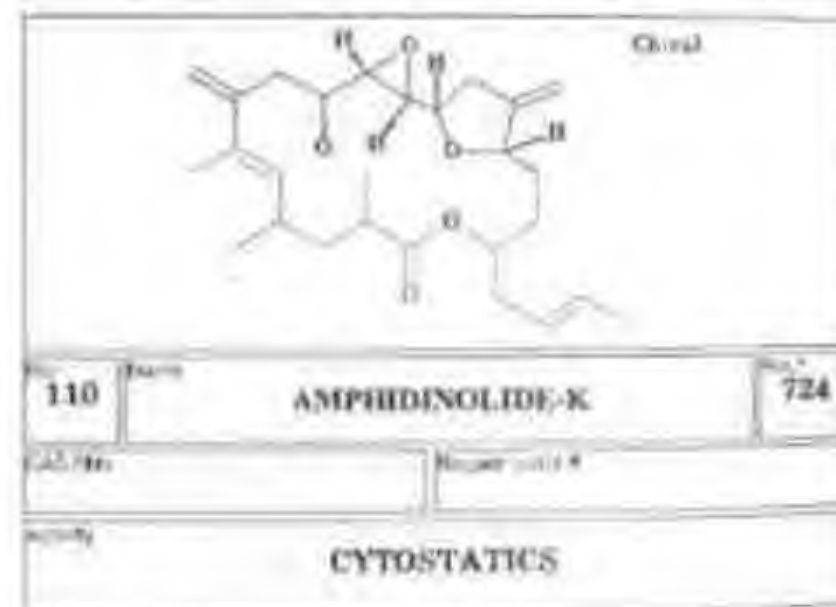
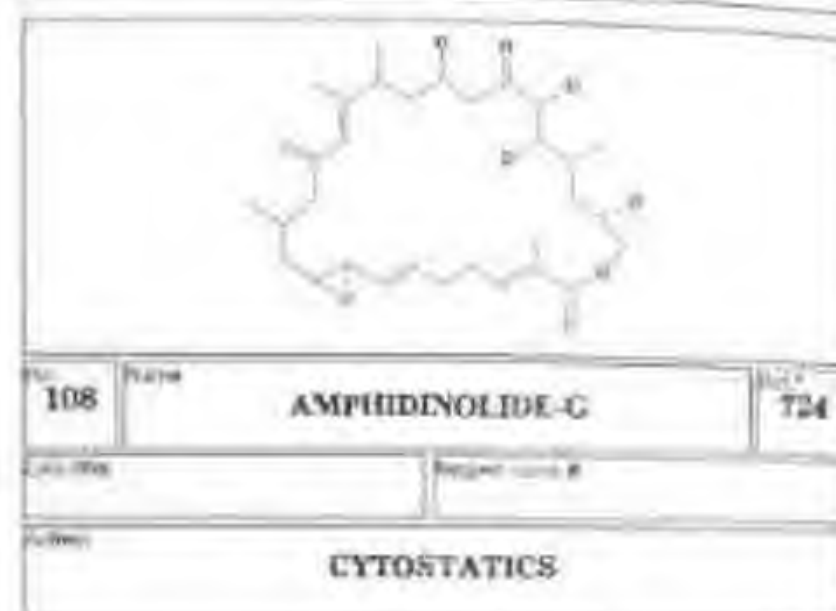
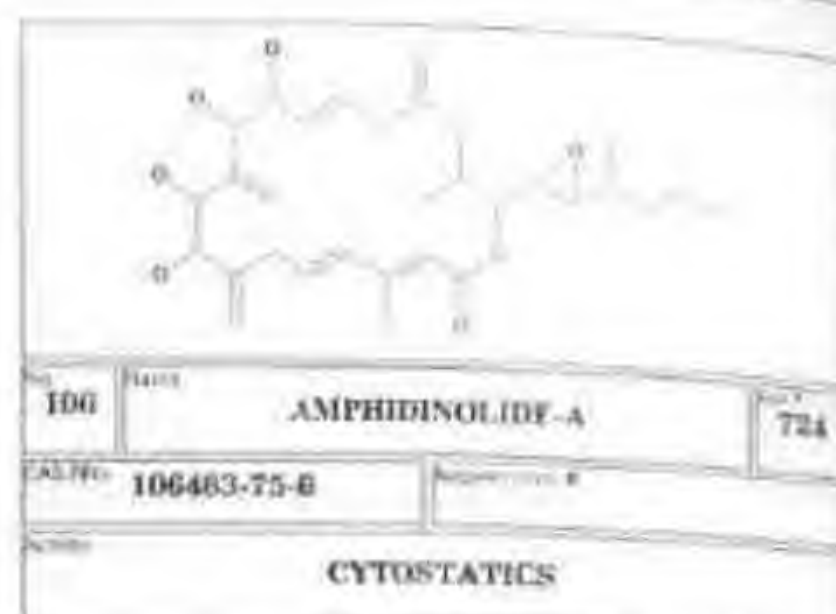
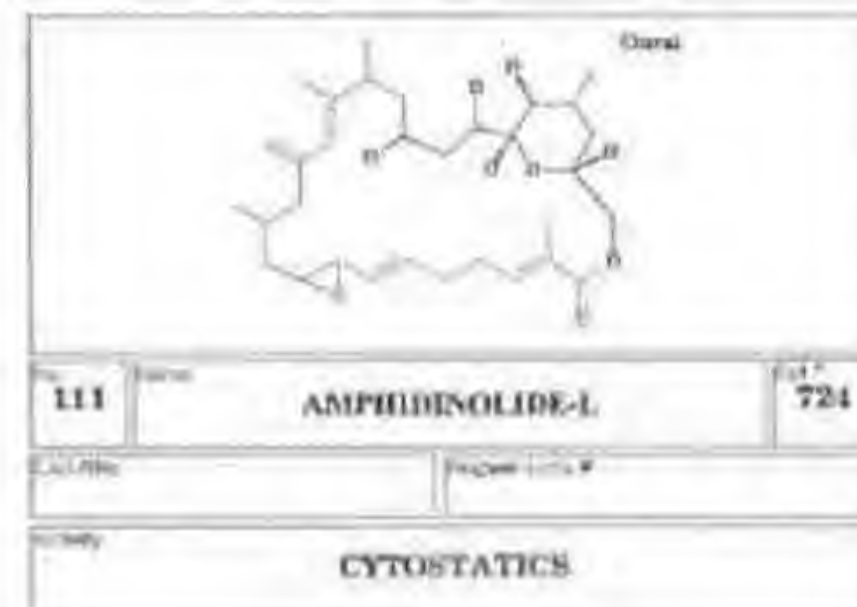
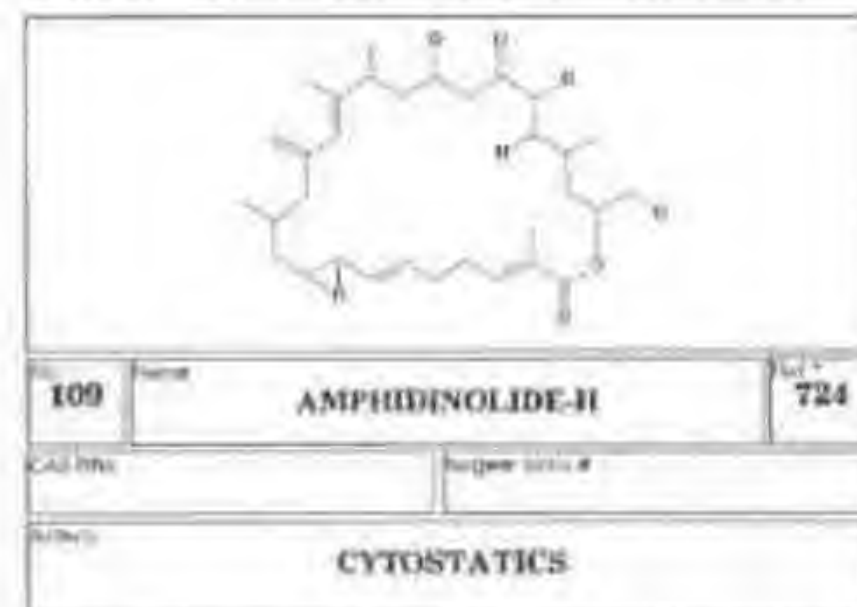
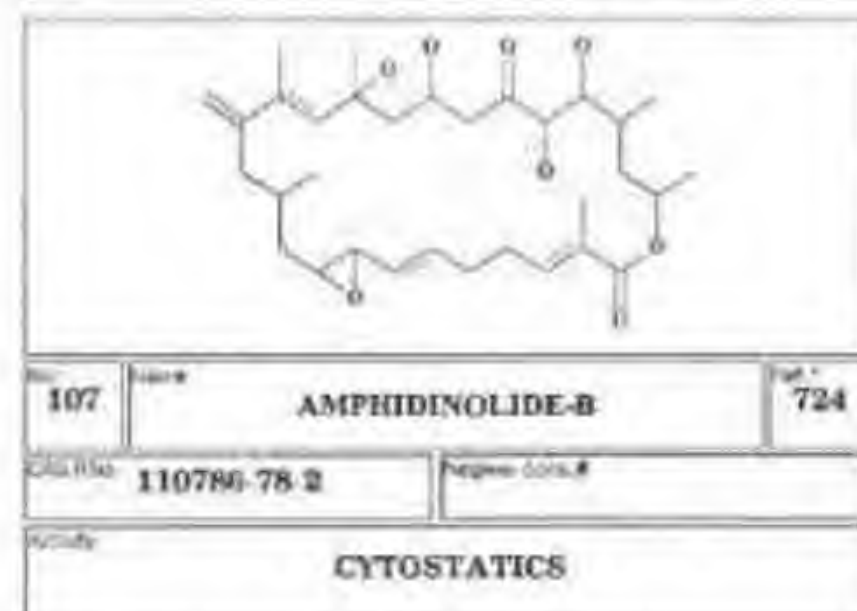
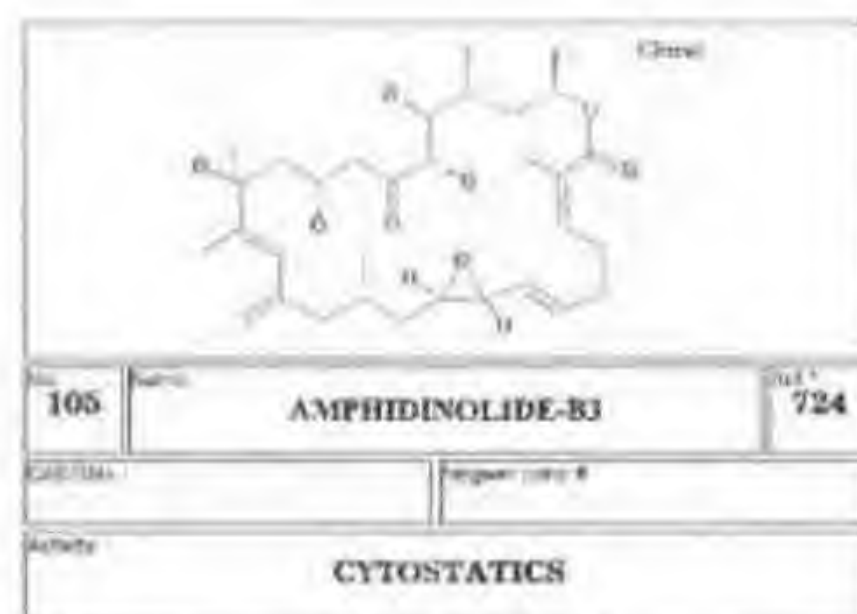


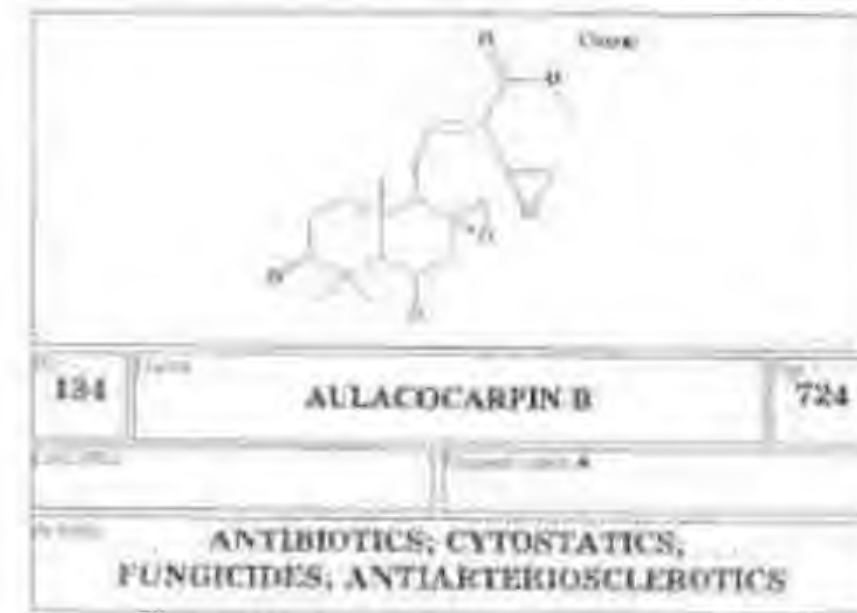
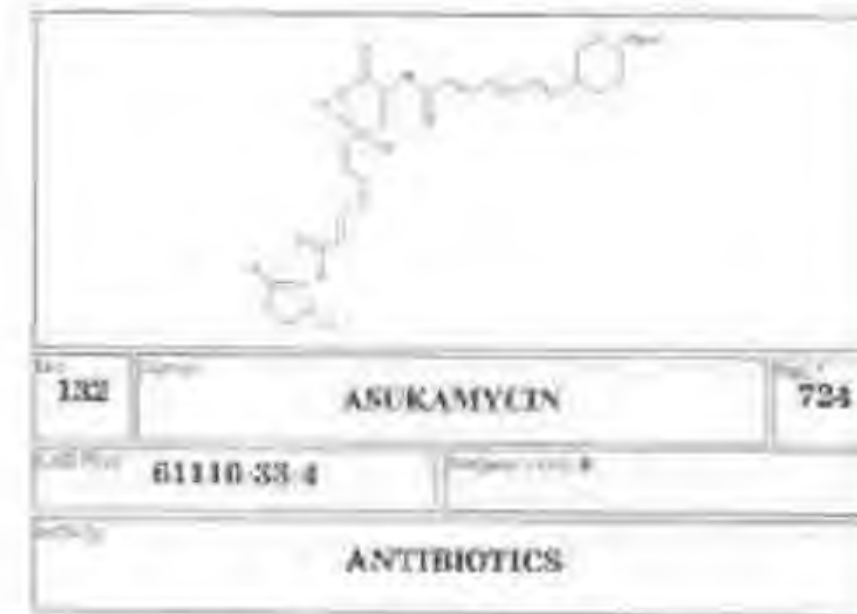
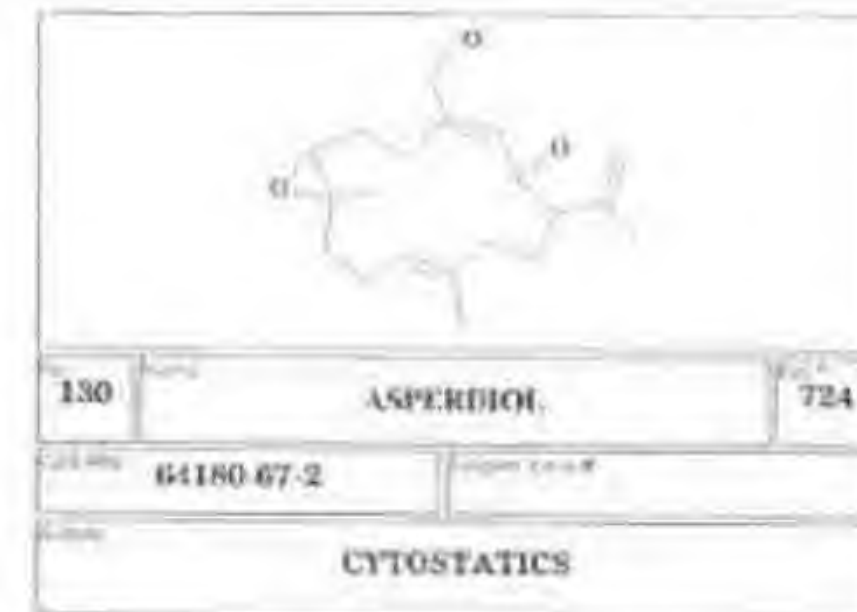
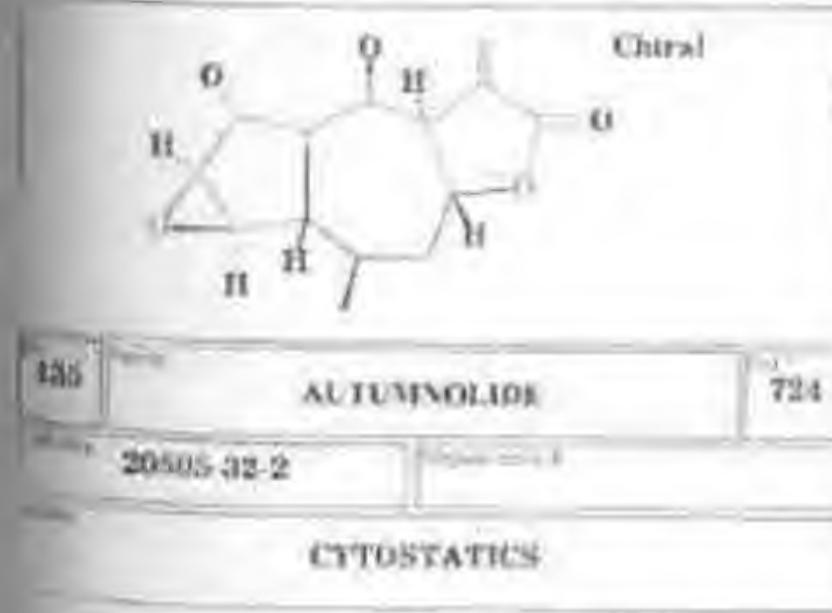
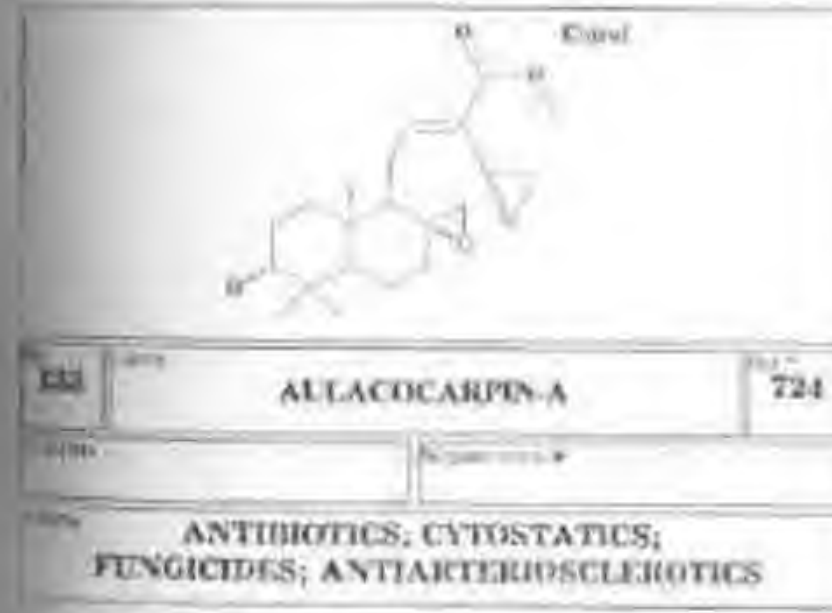
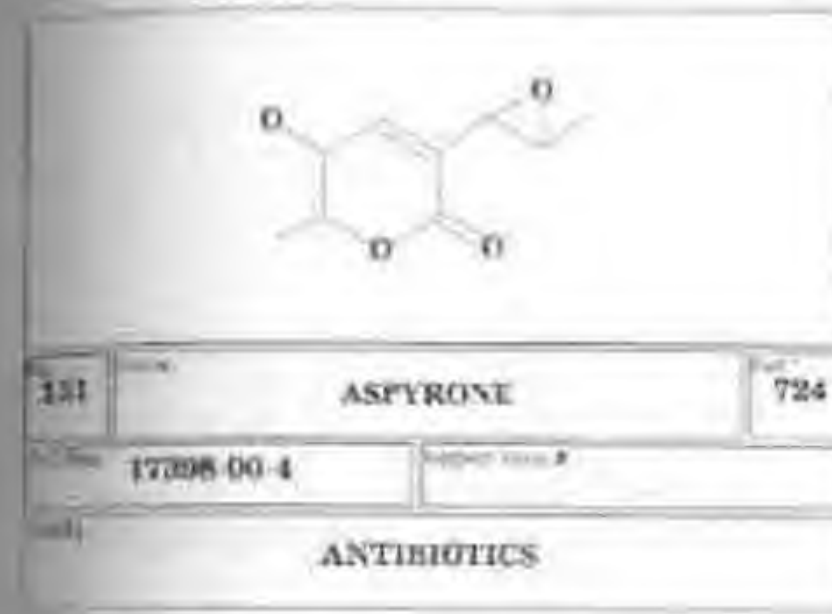
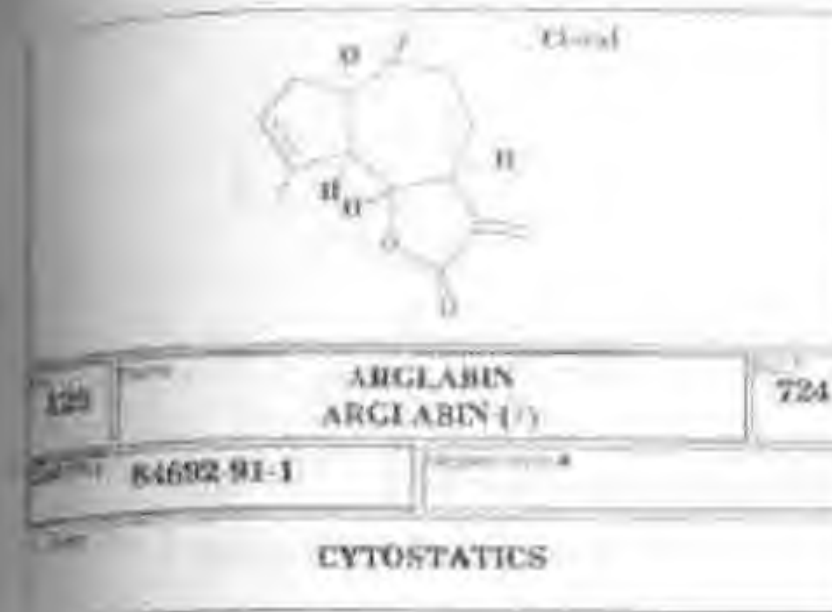
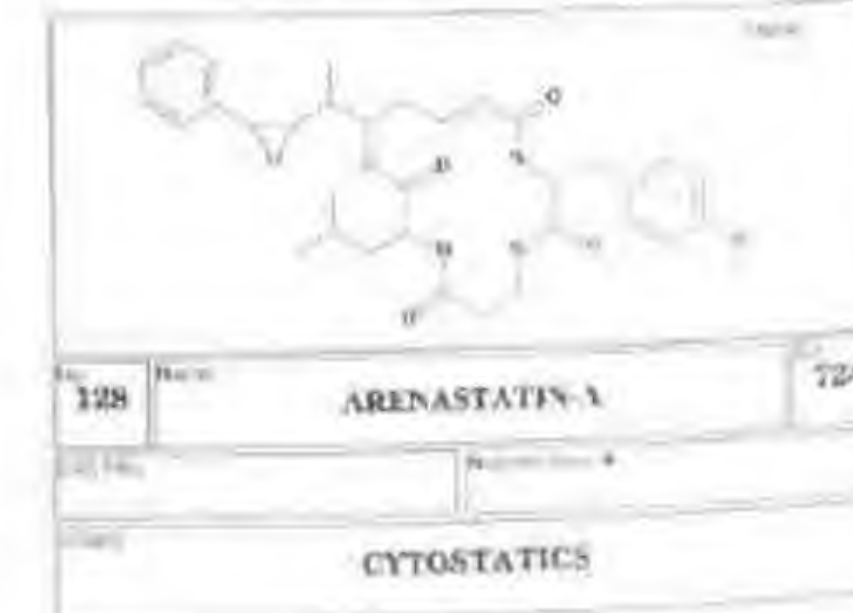
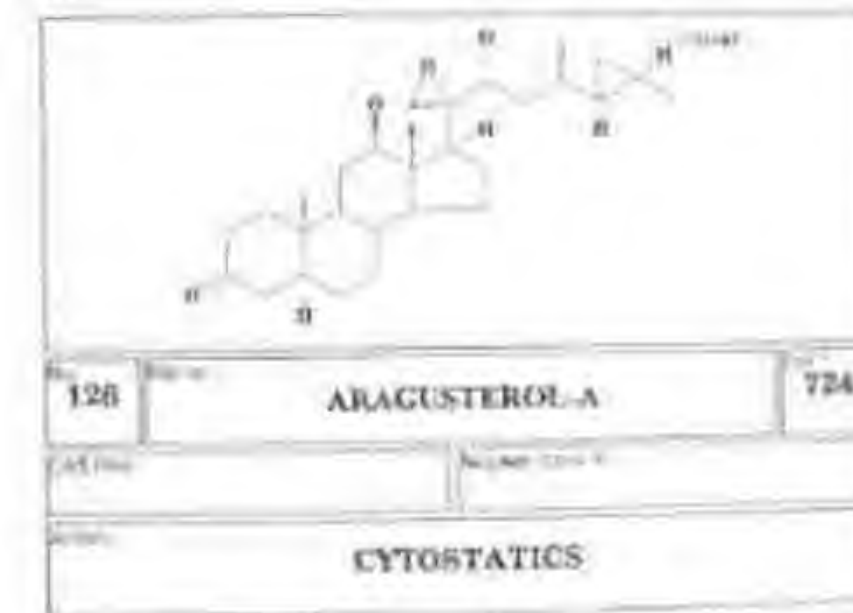
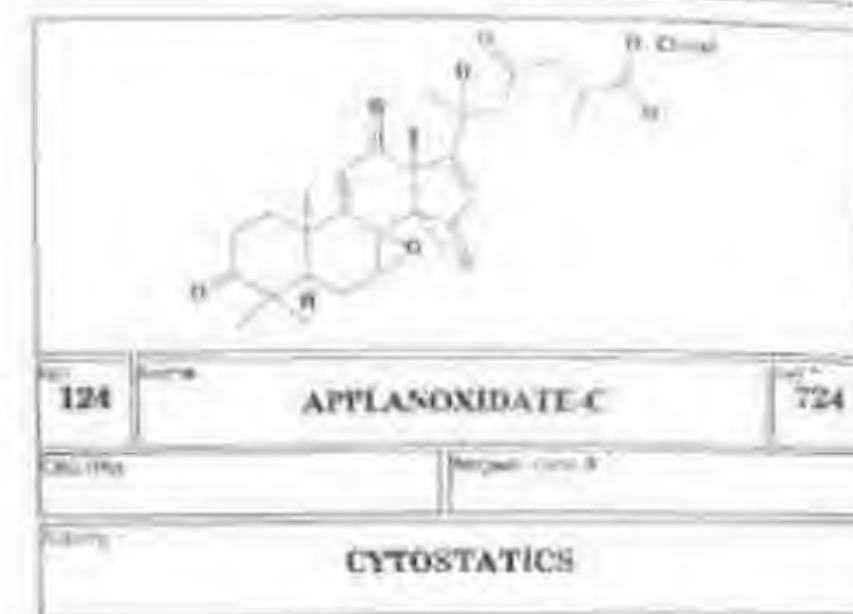
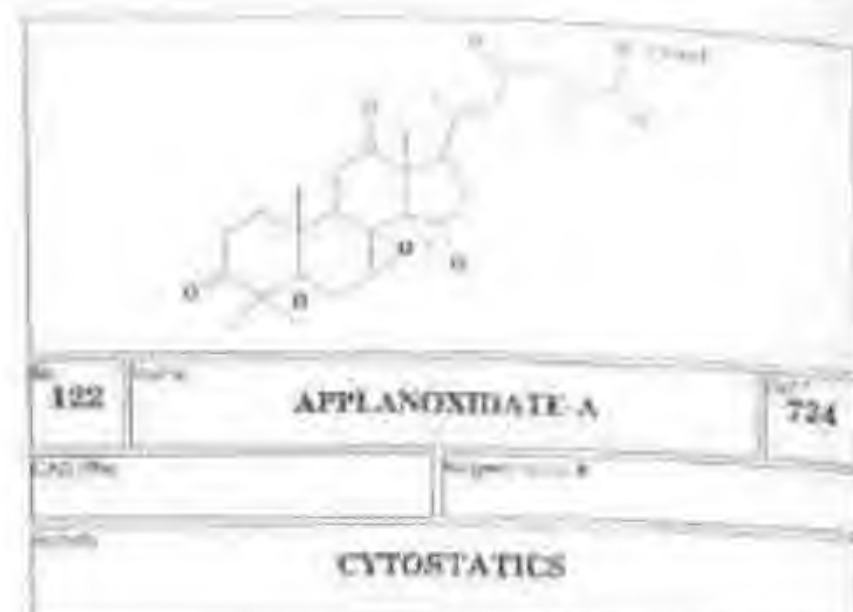
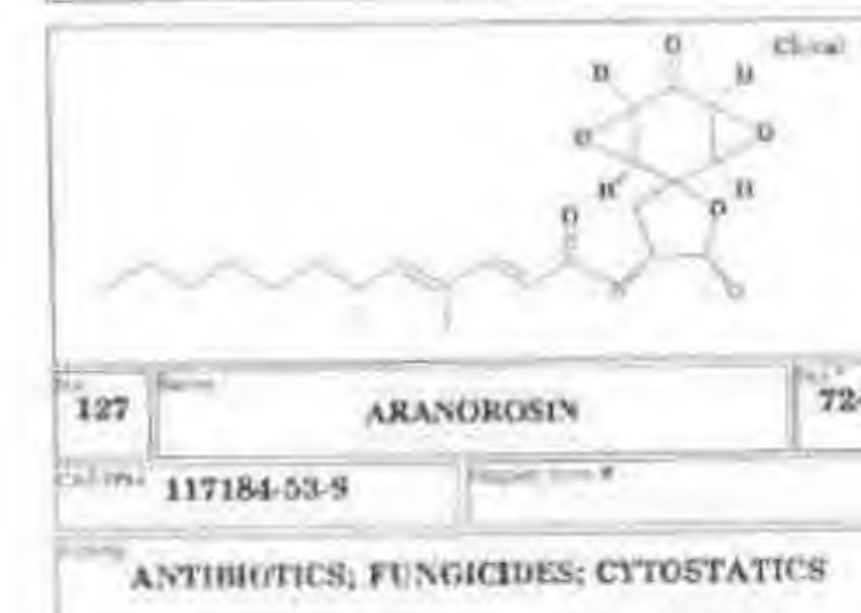
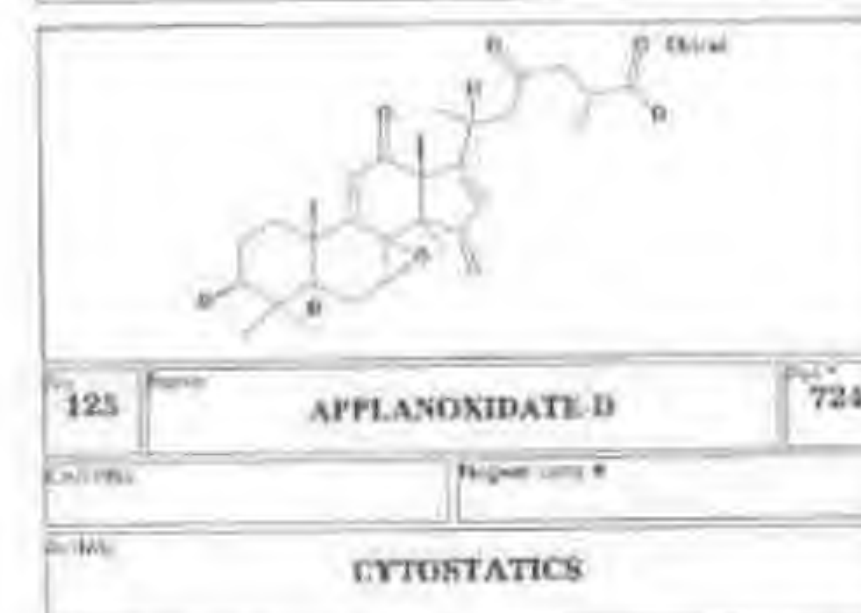
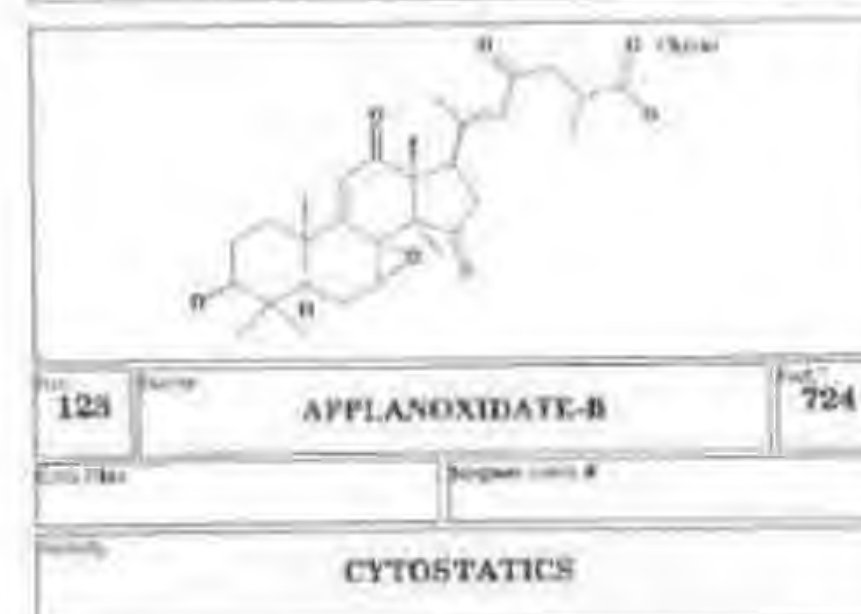
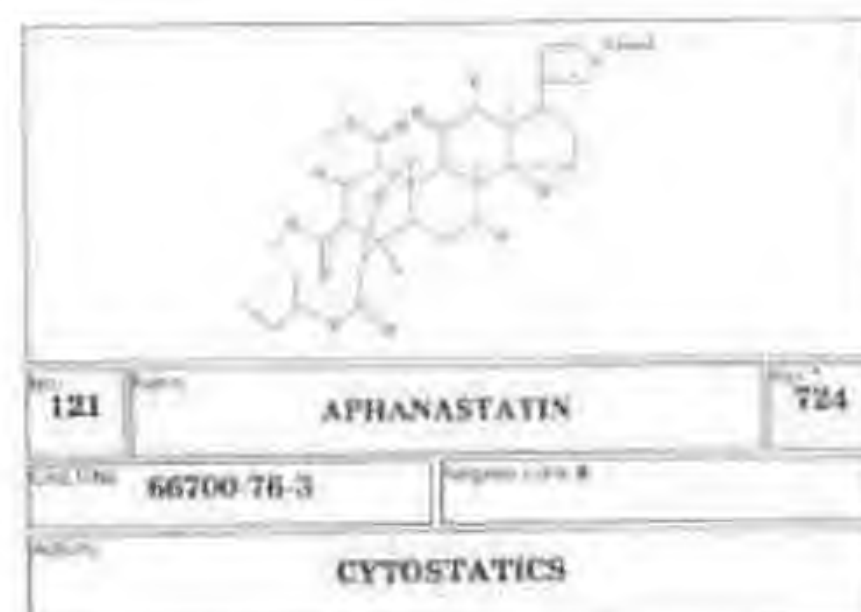
86	Name	ACETYL-T2-TOXIN	Ref. 724
CAS RN	21259-21-2		
Activity	TOXINS		

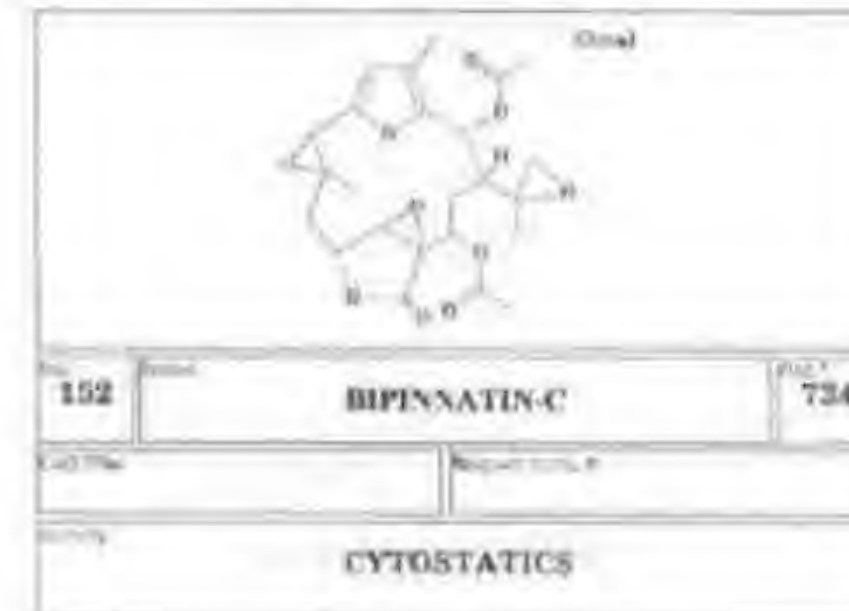
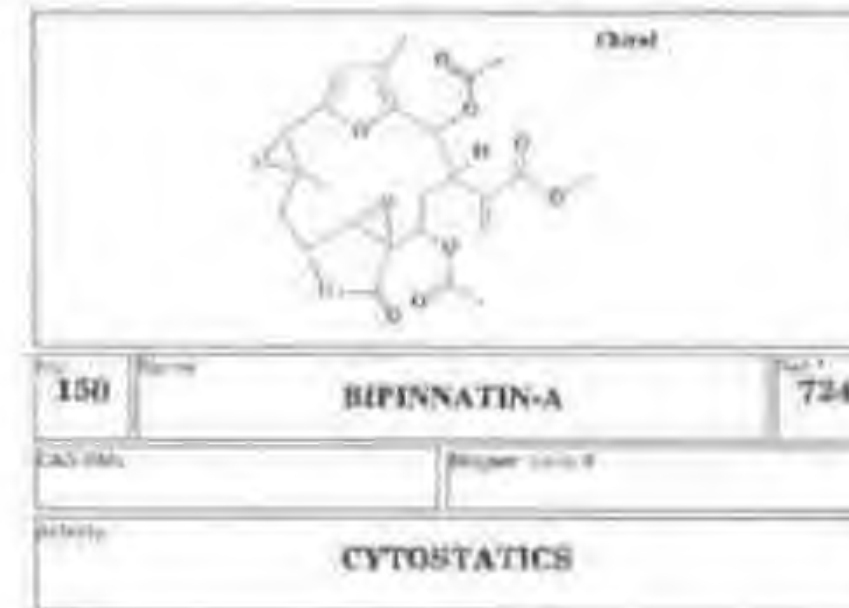
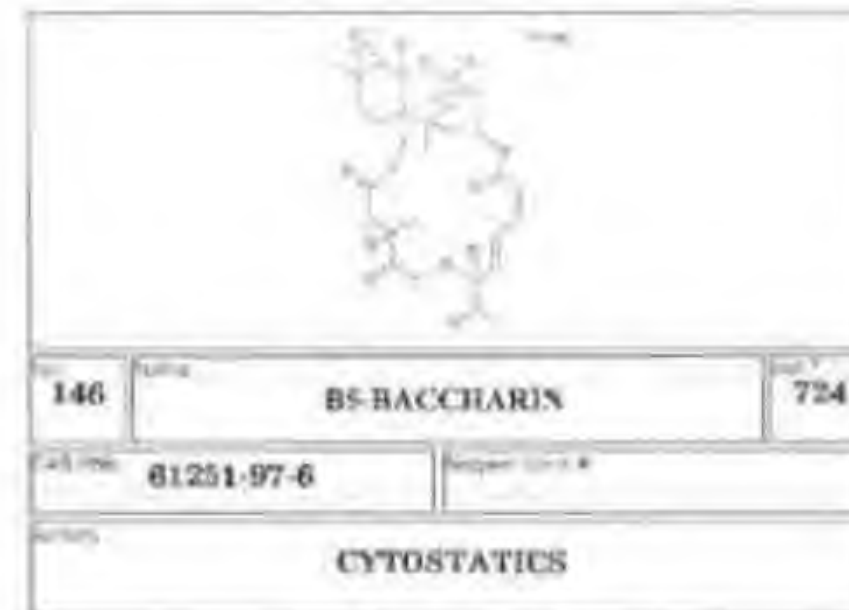
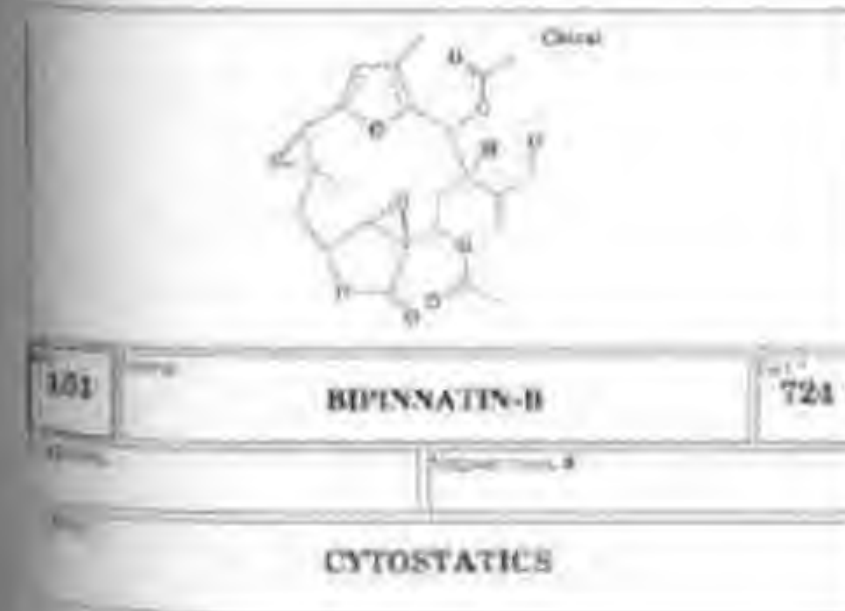
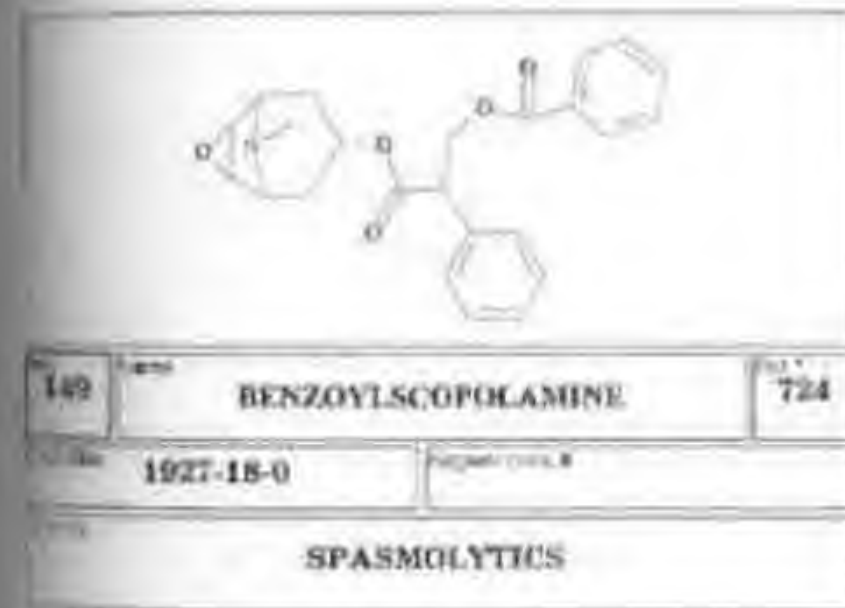
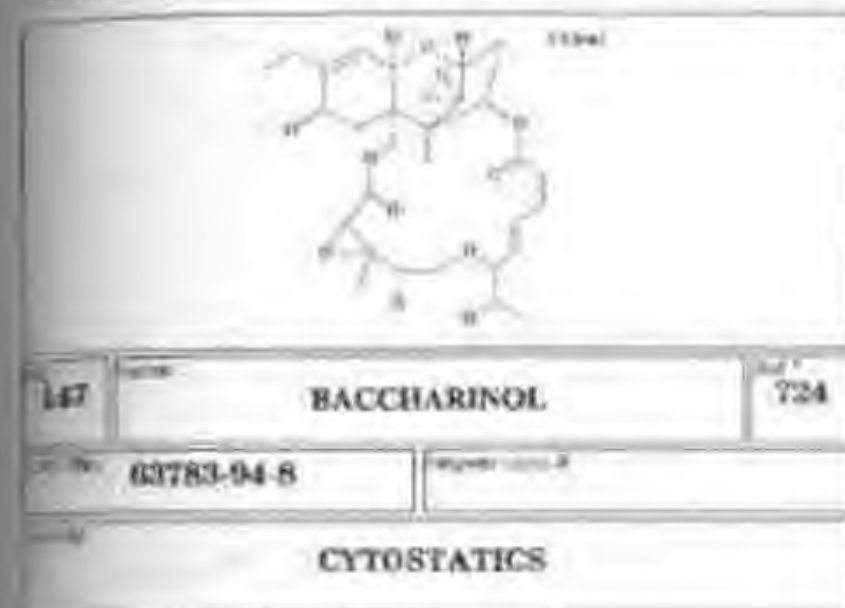
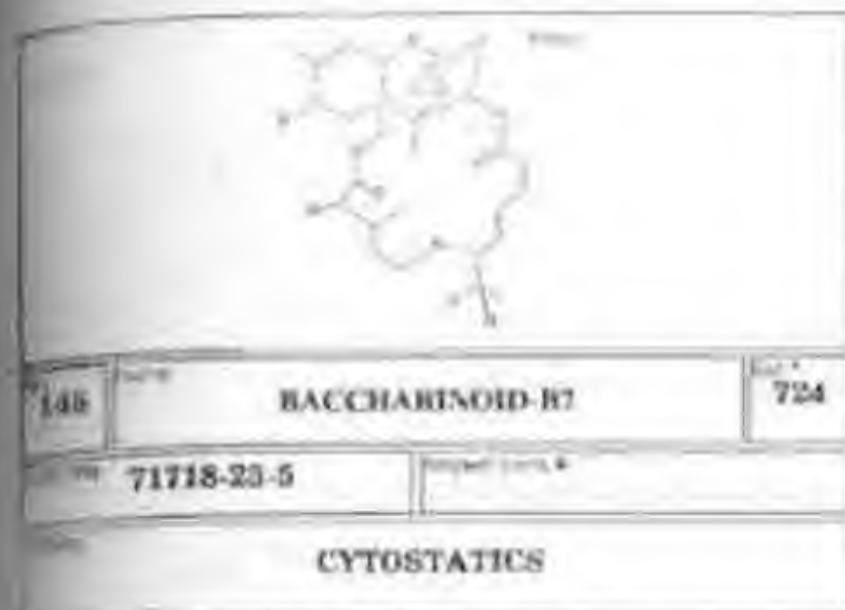
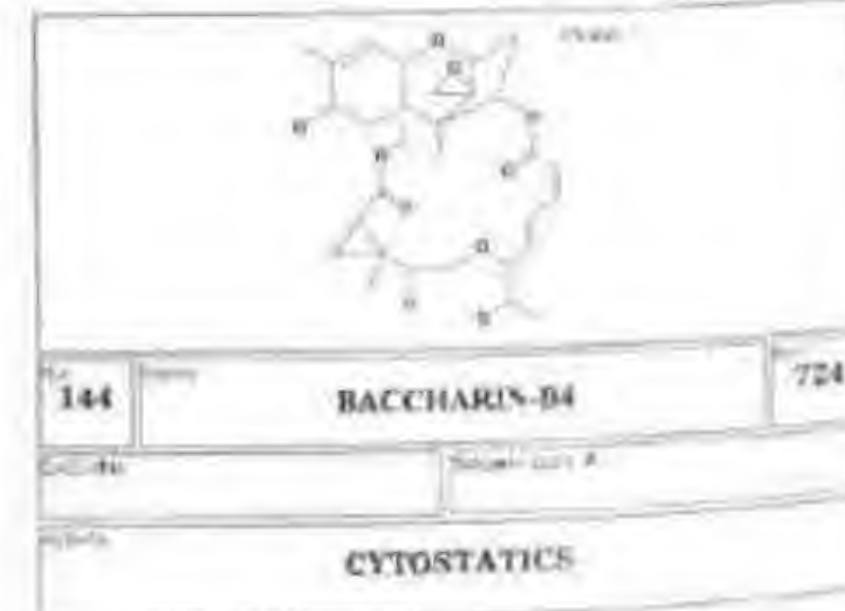
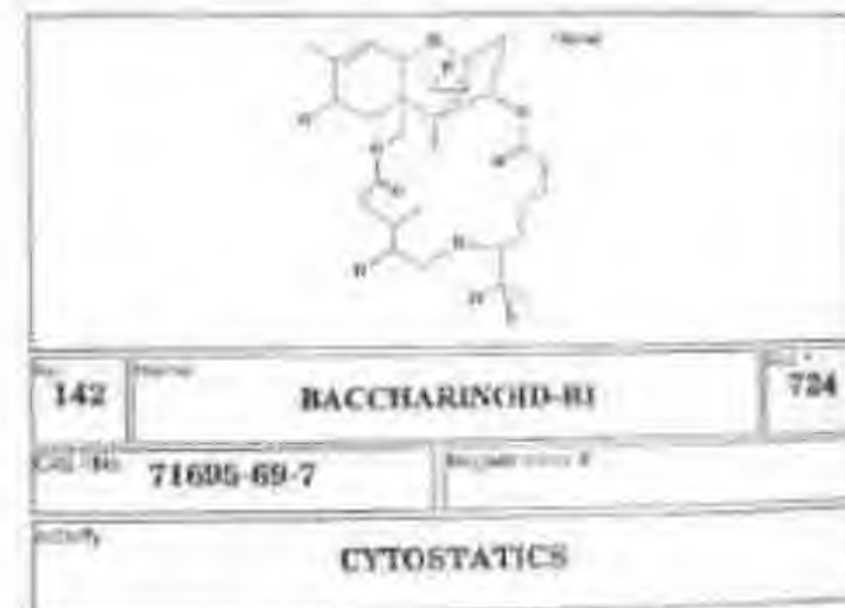
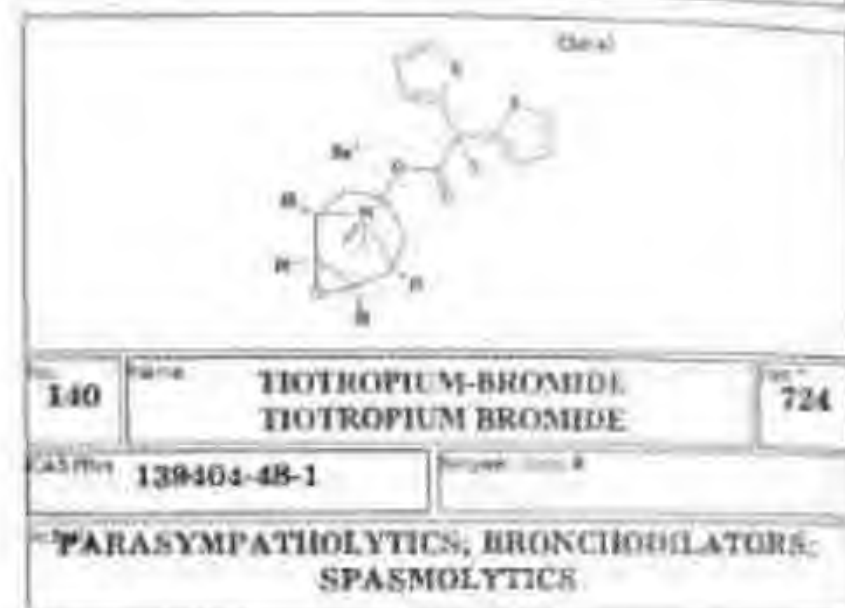
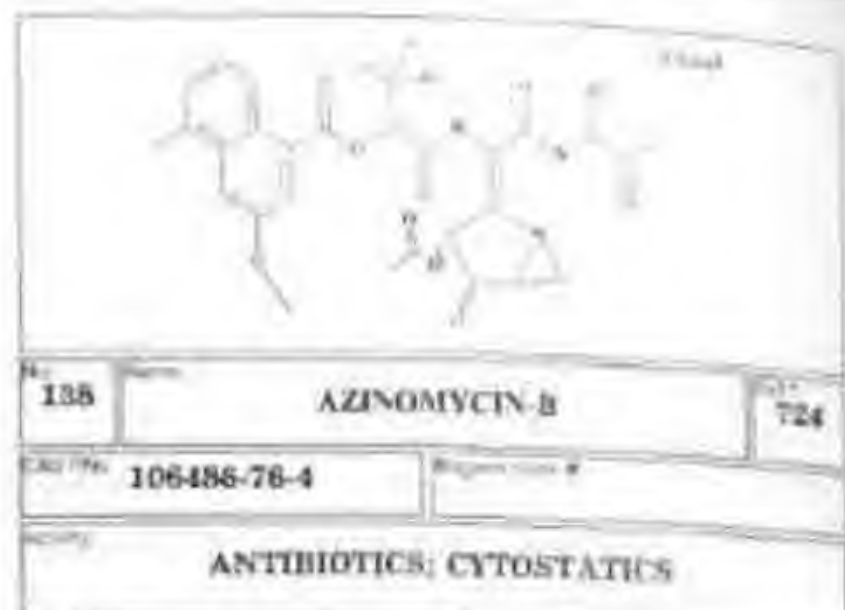
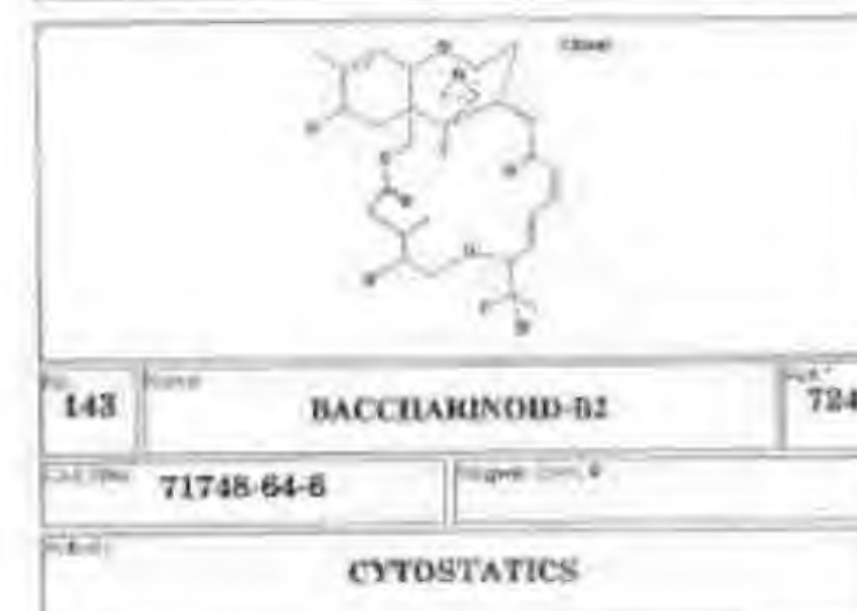
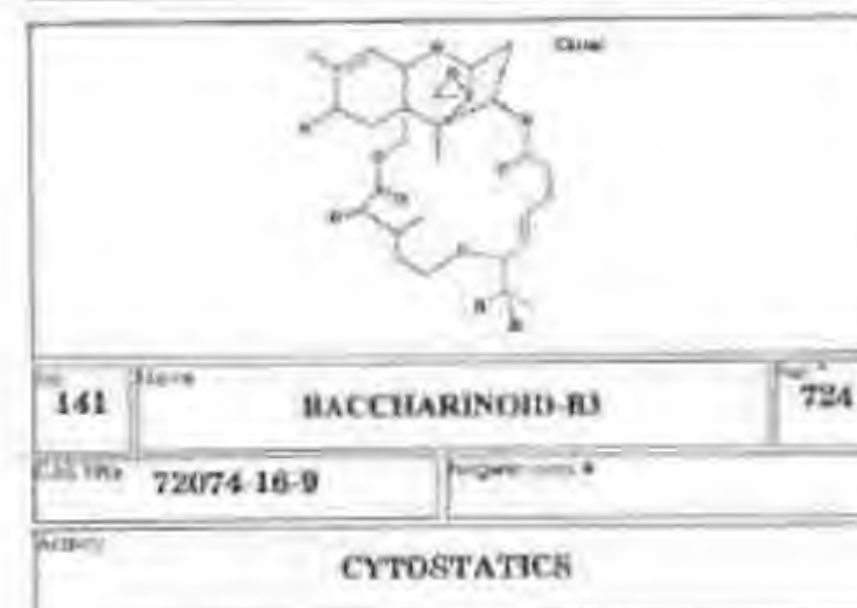
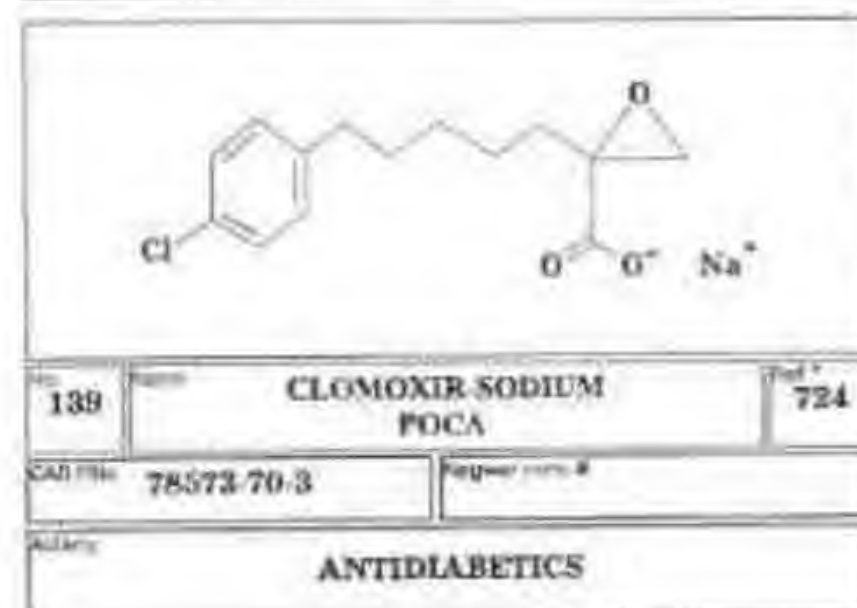
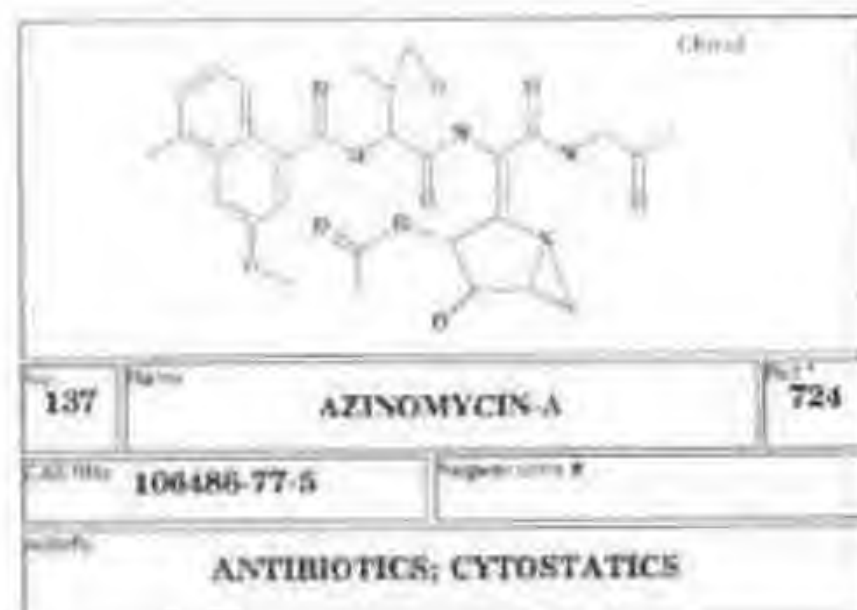


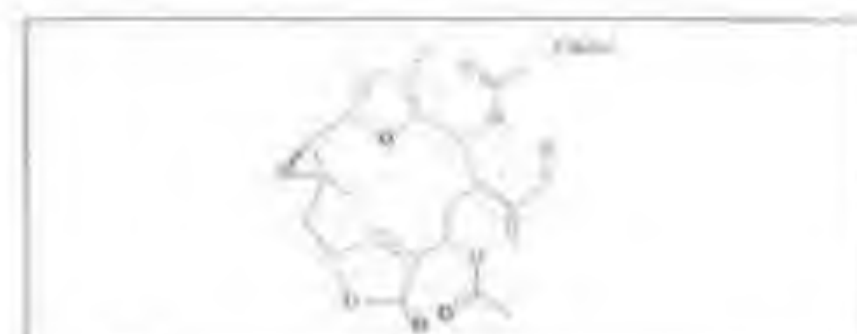
88	Name	AEROCYANIDIN	Ref. 724
CAS RN	Regist. code: B		
Activity	ANTIBIOTICS		





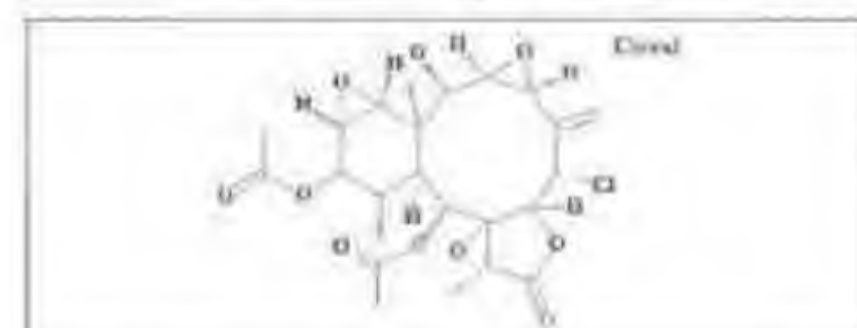






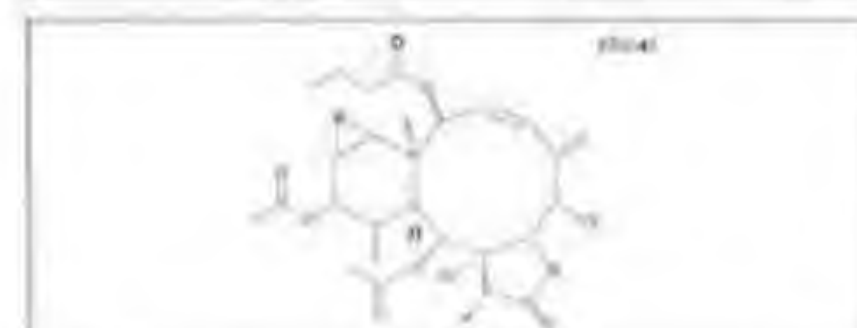
153 **BIPPINATIN-B** 724

Синонимы:
 Действие: **CYTOSTATICS**



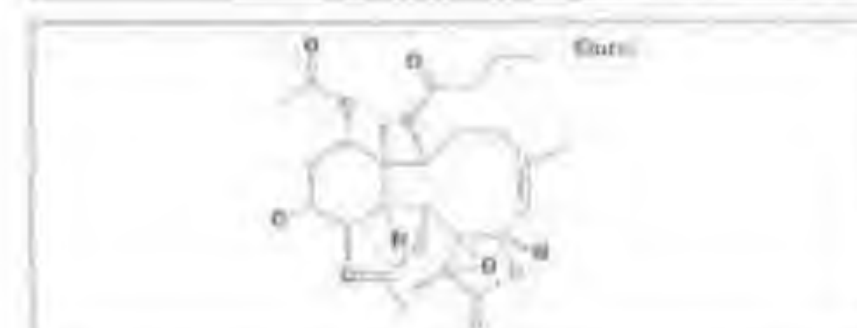
155 **BRIANOLIDE** 724

Синонимы:
 Действие: **ANTHINFLAMMATORIES**



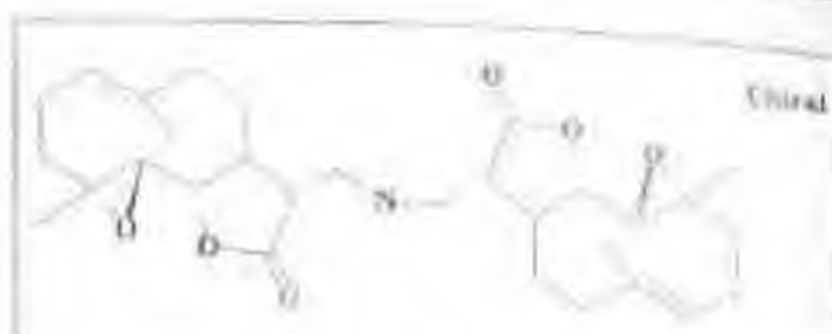
157 **BRIANTHEIN-V** 724

Синонимы: 87681-10-4
 Действие: **VIRUCIDES; CYTOSTATICS**



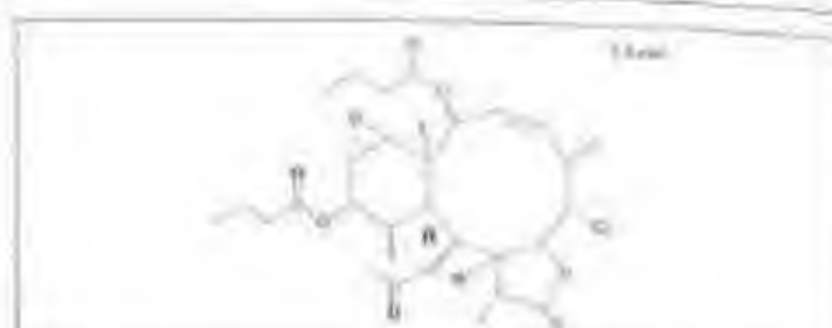
159 **BRIAREOLIDE-E** 724

Синонимы:
 Действие: **ANTHINFLAMMATORIES**



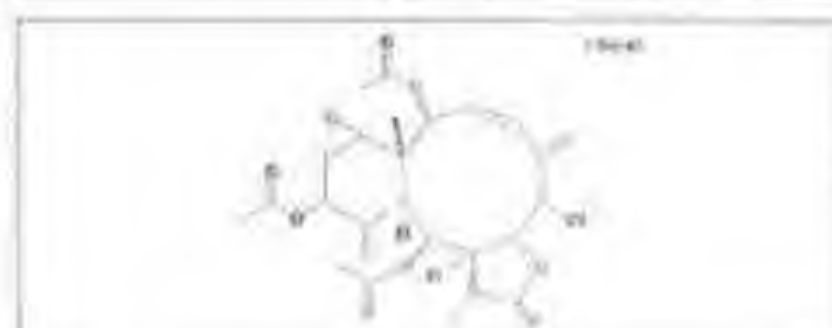
154 **BISPARTUONOLIDINE** 724

Синонимы: 112078-76-9
 Действие: **CYTOSTATICS**



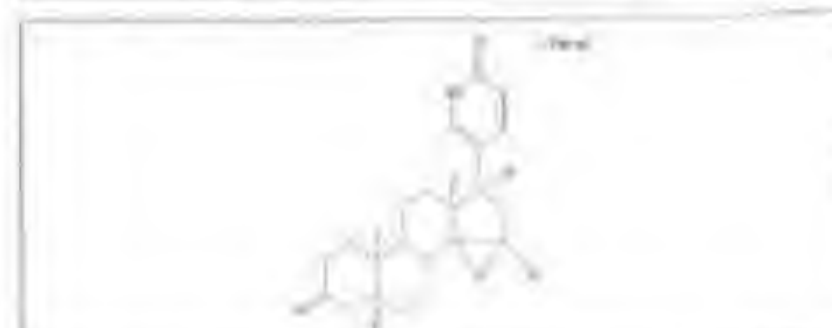
156 **BRIANTHEIN-V** 724

Синонимы: 117569-99-8
 Действие: **CYTOSTATICS; VIRUCIDES**



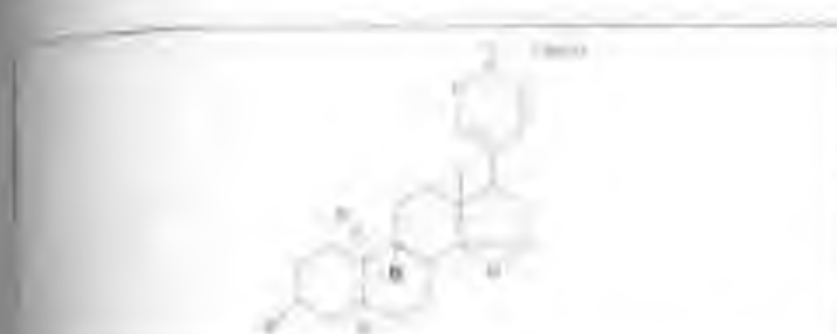
158 **BRIANTHEIN-Z** 724

Синонимы: 86105-70-6
 Действие: **VIRUCIDES; CYTOSTATICS**



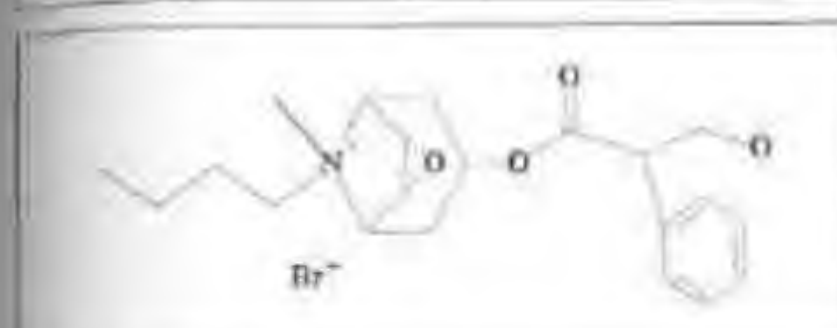
160 **RESI RESIDUFUGENIN** 724

Синонимы: 455-39-4
 Действие: **ANALEPTICS; CARDIANTS**



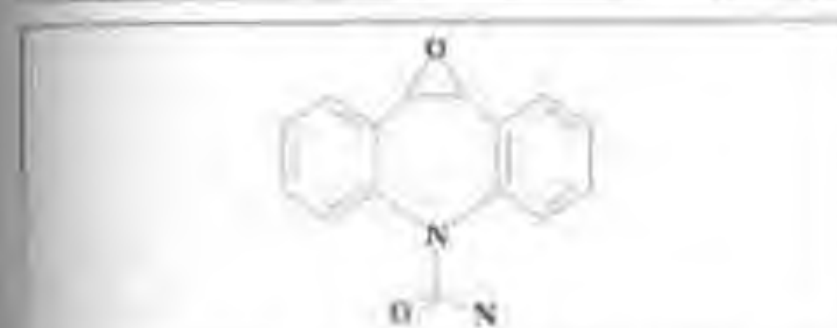
161 **BUFOTALININ** 724

Синонимы: 562-21-0
 Действие: **CARDIANTS; CARDIOGLYCOSIDES**



163 **ALCOPAN, ANESPAS** 724

Синонимы: 149-64-4
 Действие: **PARASYMPATHOLYTICS; SPASMOLYTICS**



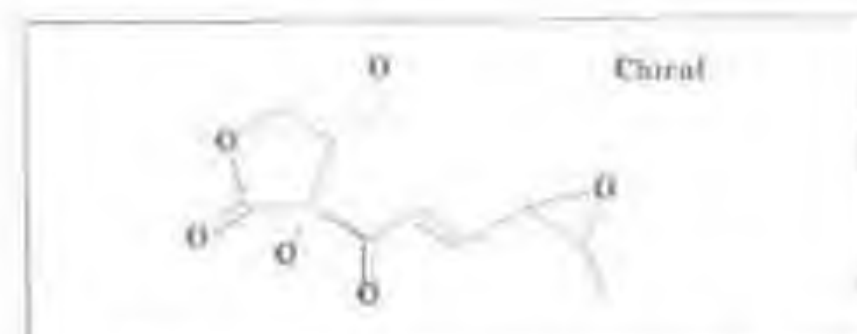
165 **CARBAMAZEPINE-EPOXYDE** 724

Синонимы: 36507-30-9
 Действие: **ANTICONVULSANTS**



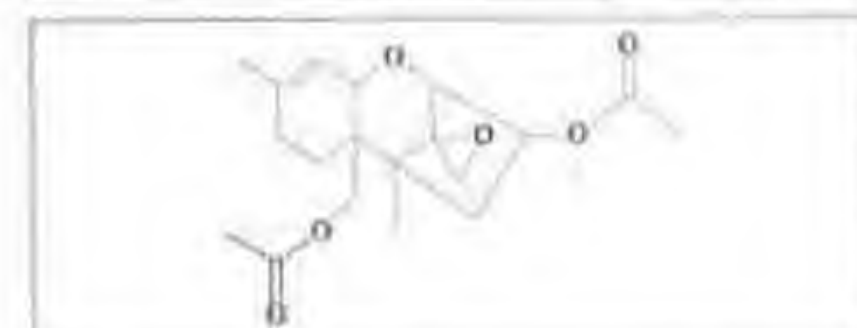
167 **CEMBRANE** 724

Синонимы:
 Действие: **CALCIUM-ANTAGONISTS**



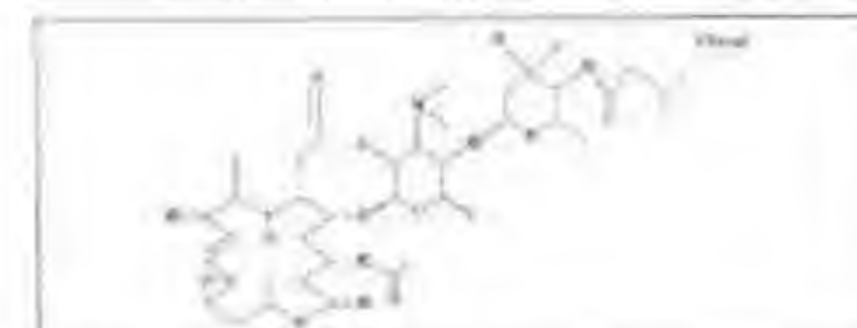
162 **BUTALACTIN** 724

Синонимы:
 Действие: **ANTIBIOTICS**



164 **CALONECTRIN** 724

Синонимы: 39818-51-8
 Действие: **CYTOSTATICS**



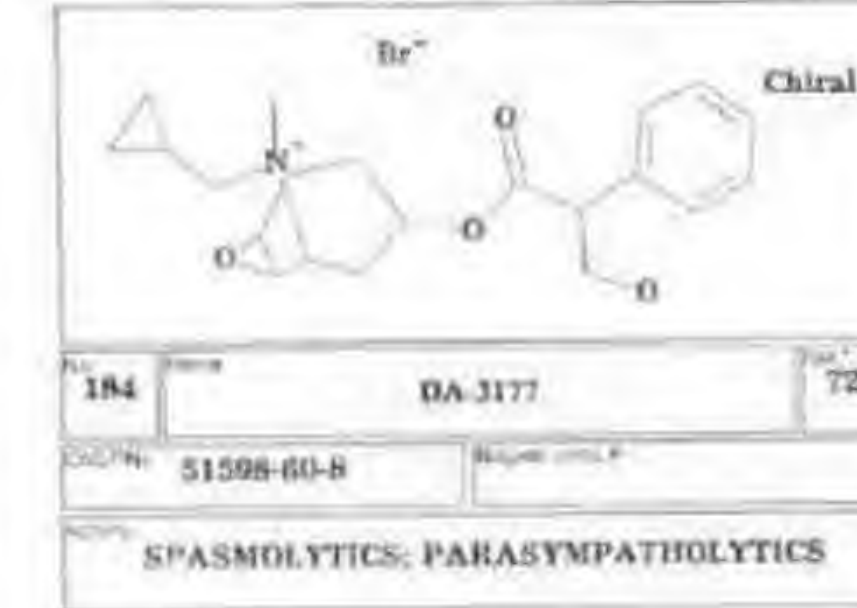
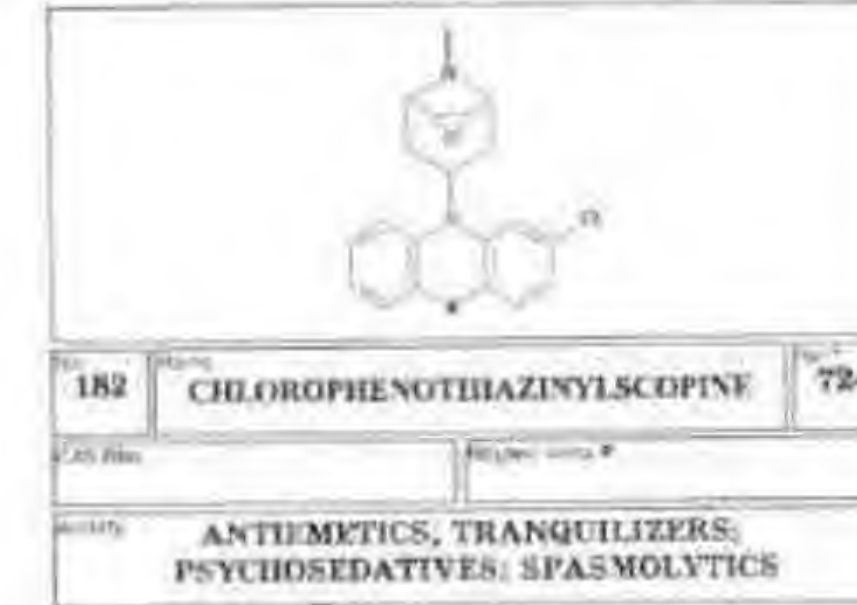
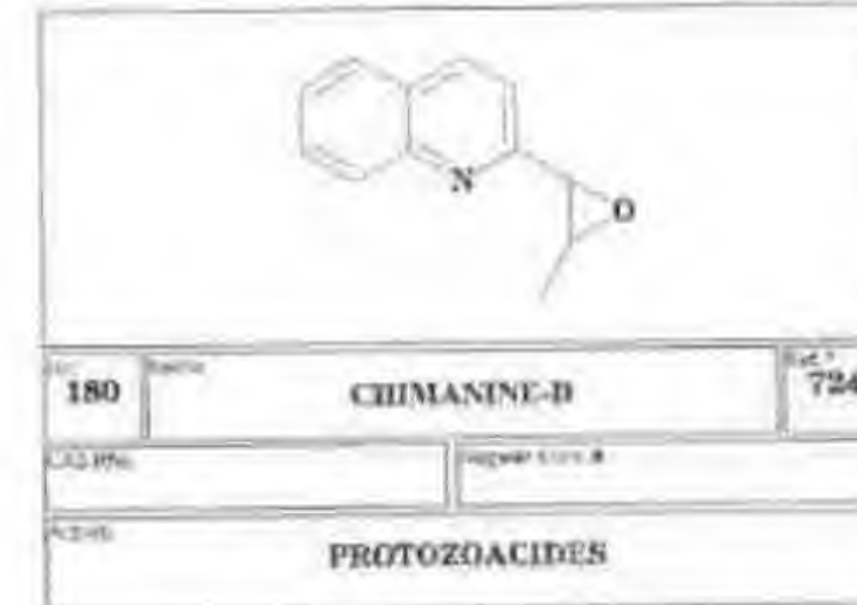
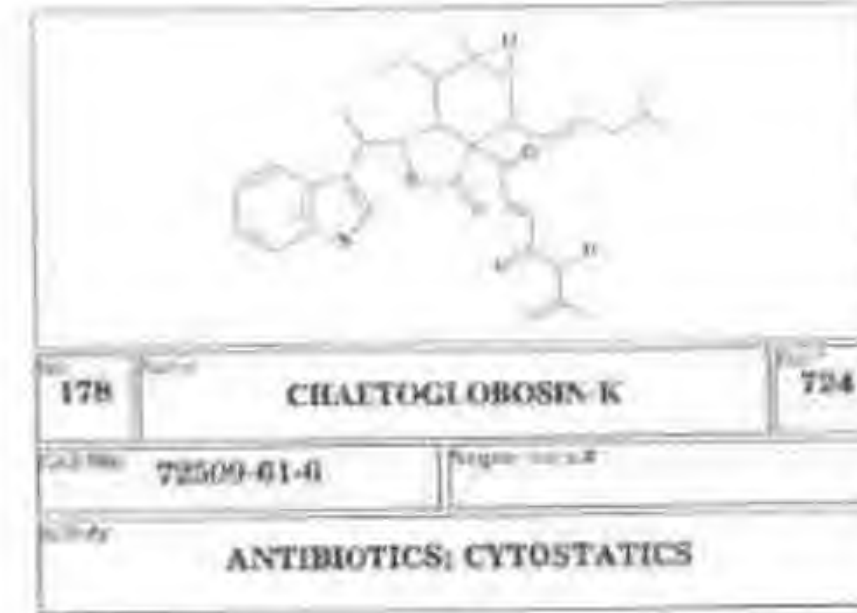
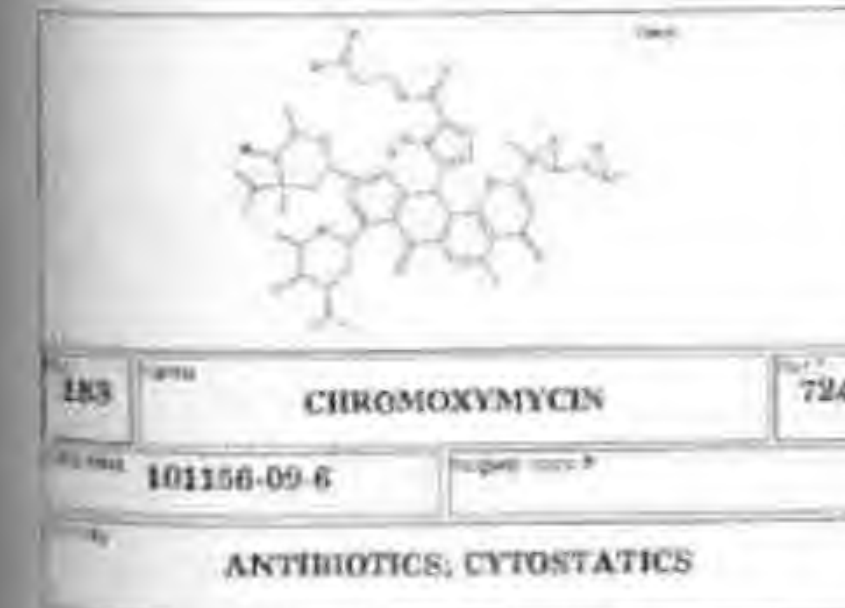
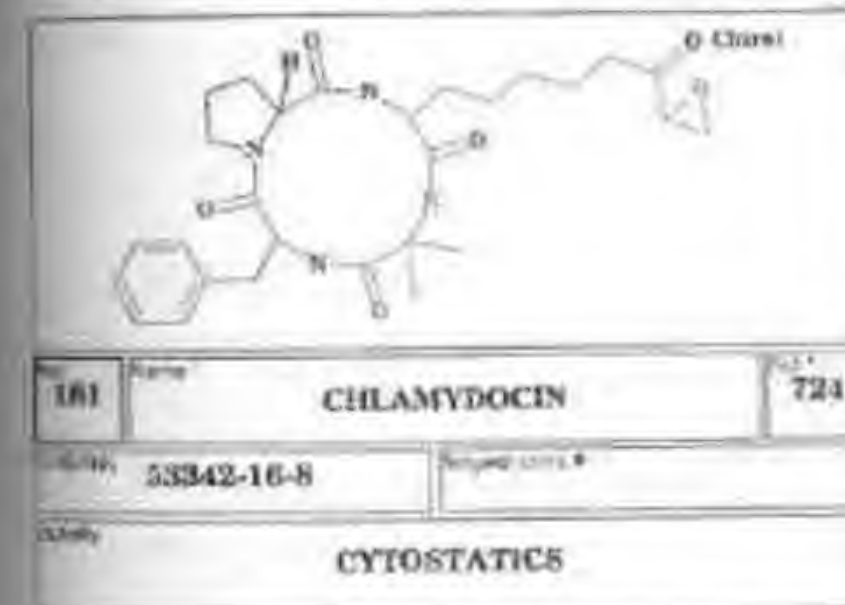
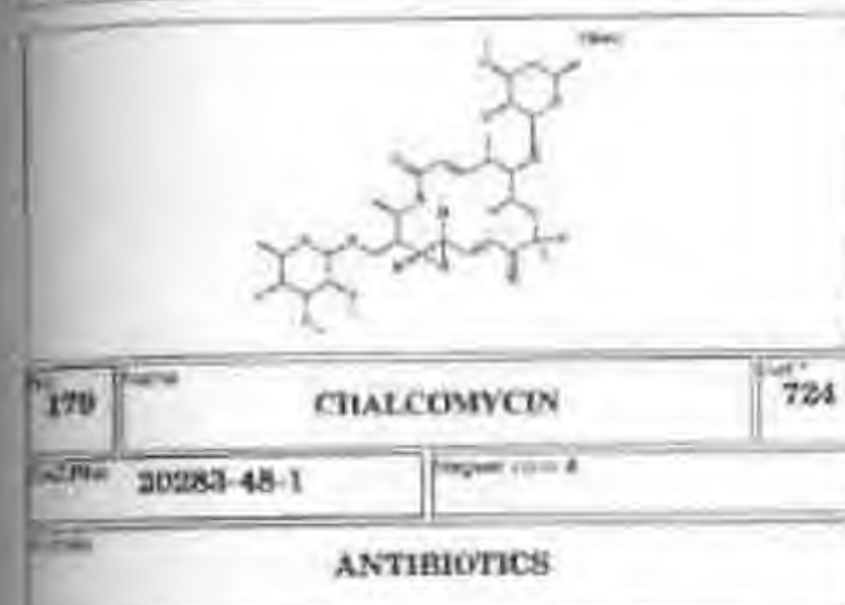
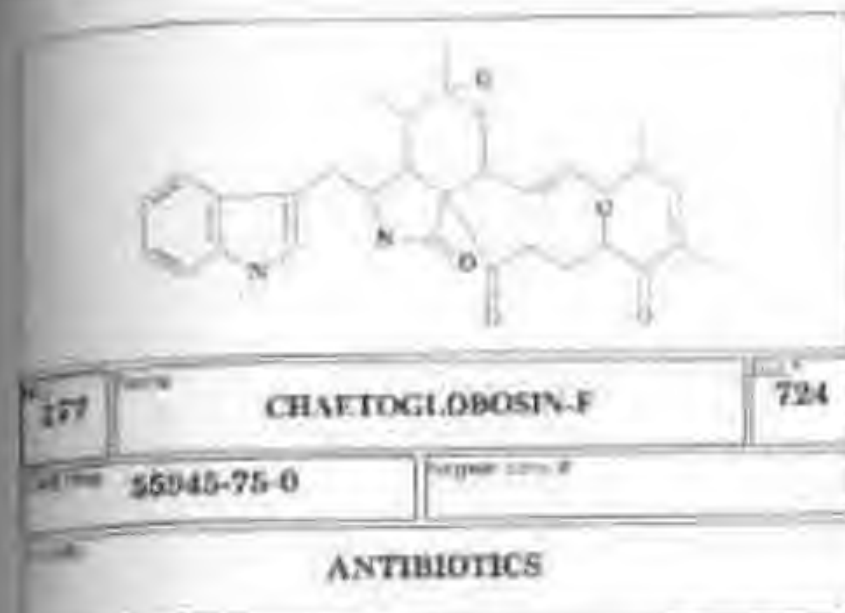
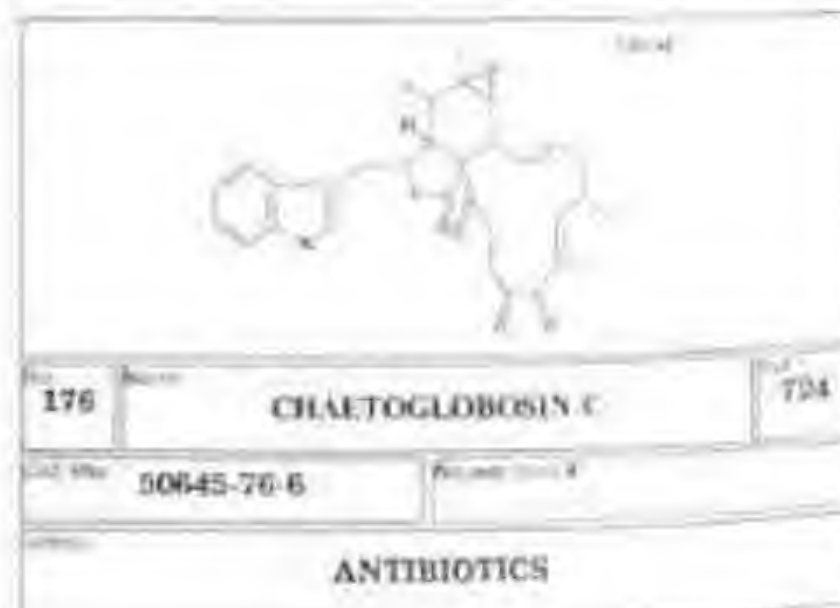
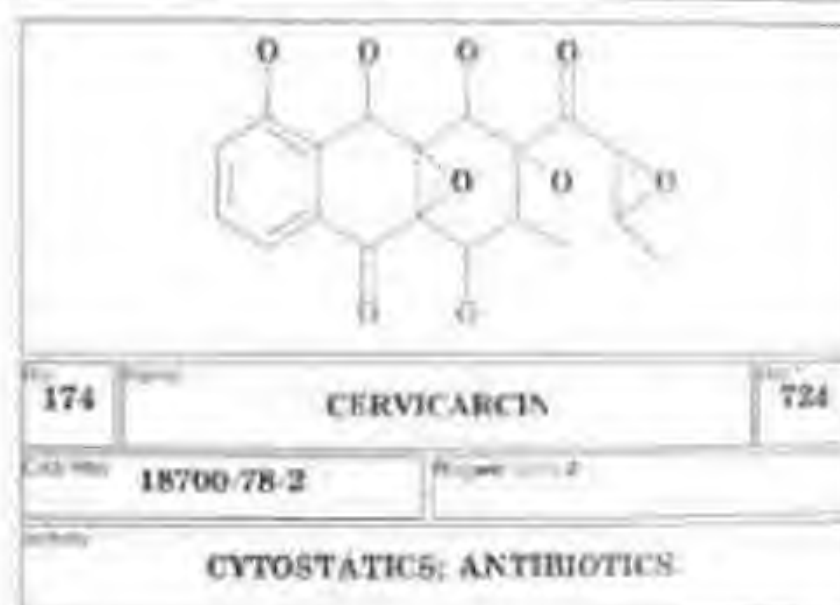
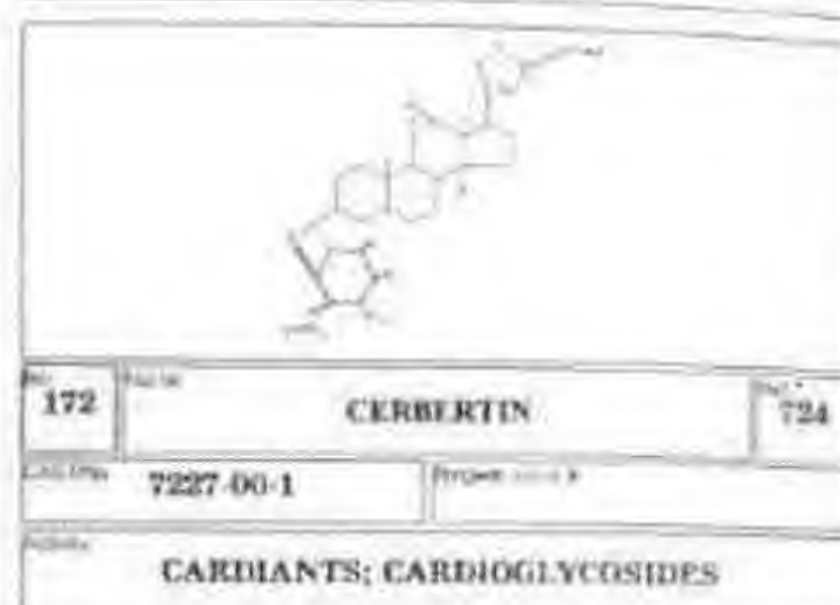
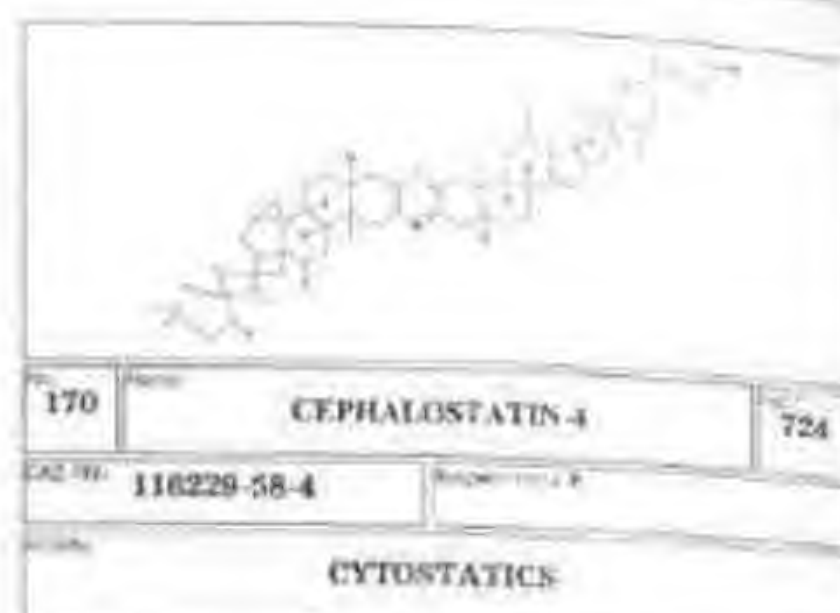
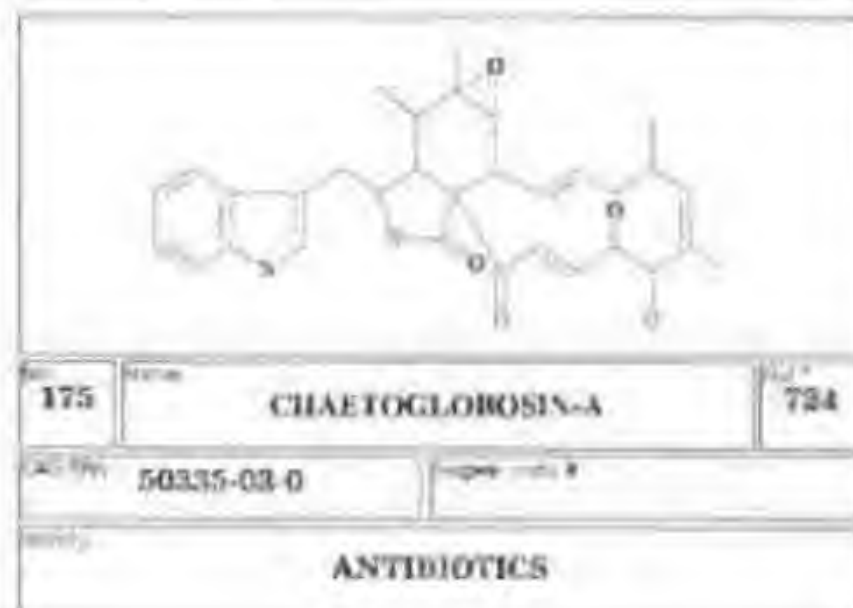
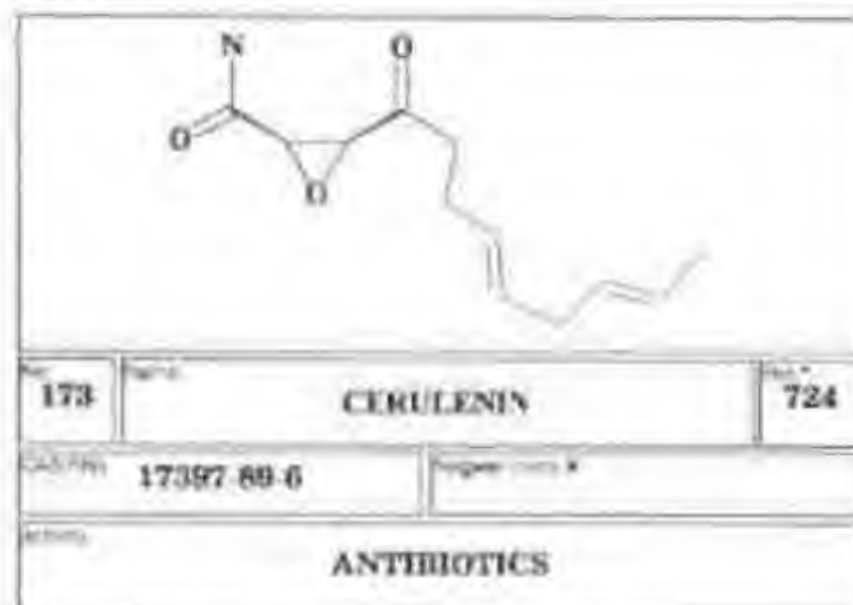
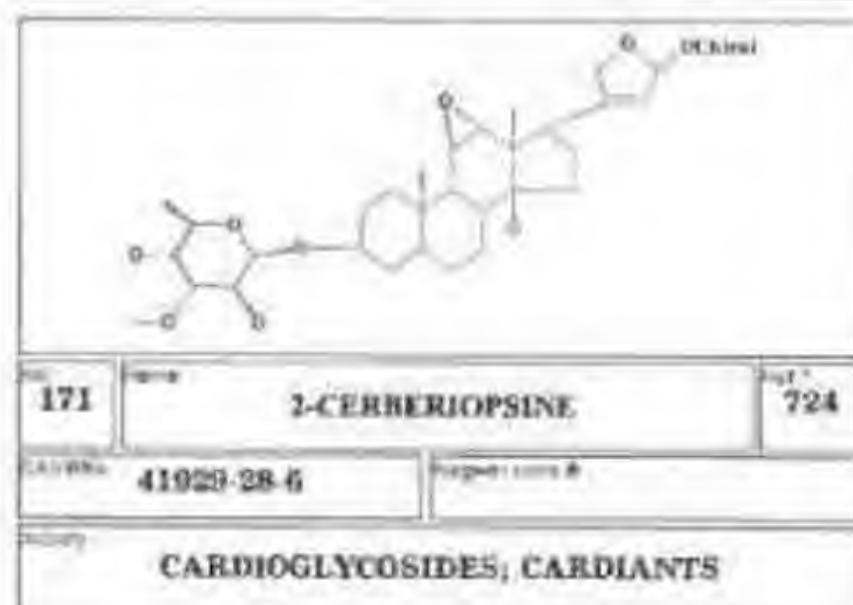
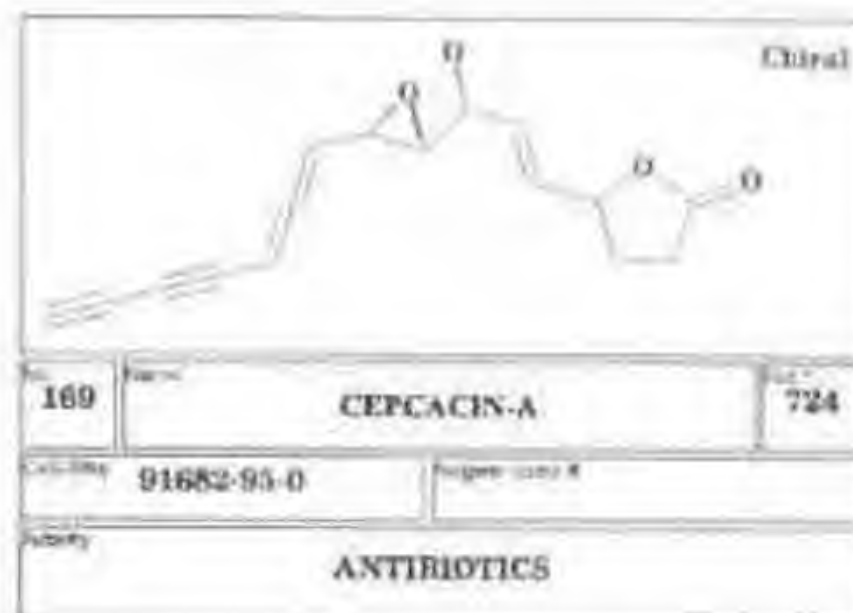
166 **CARBOMYCIN A DELTAMYCIN A4** 724

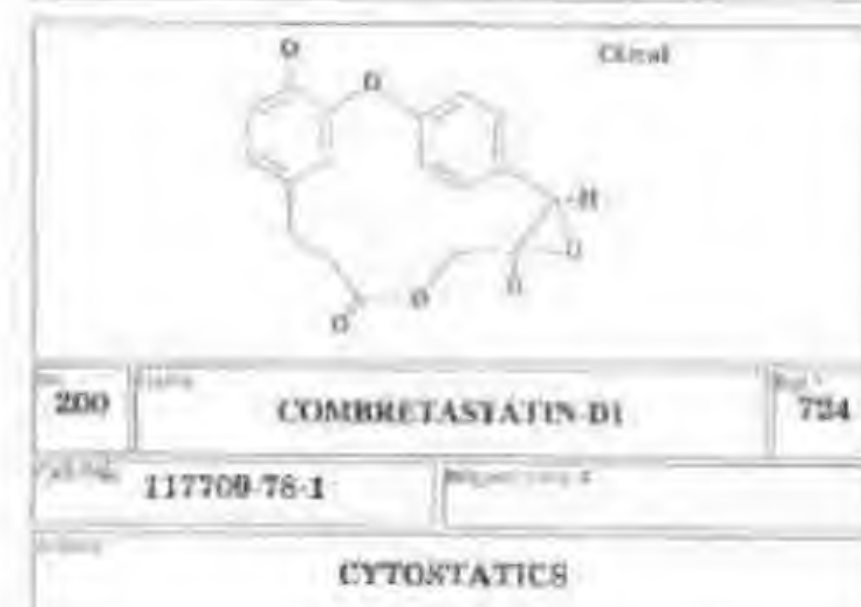
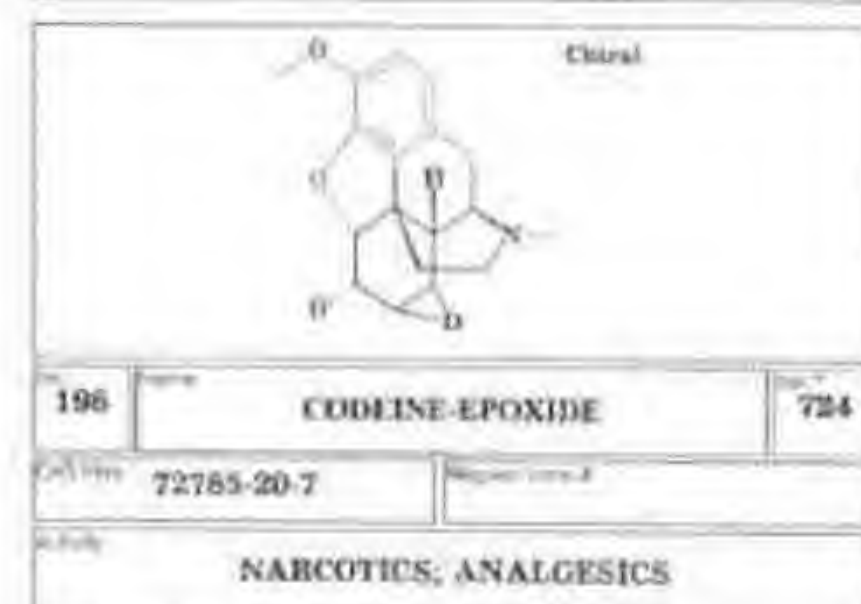
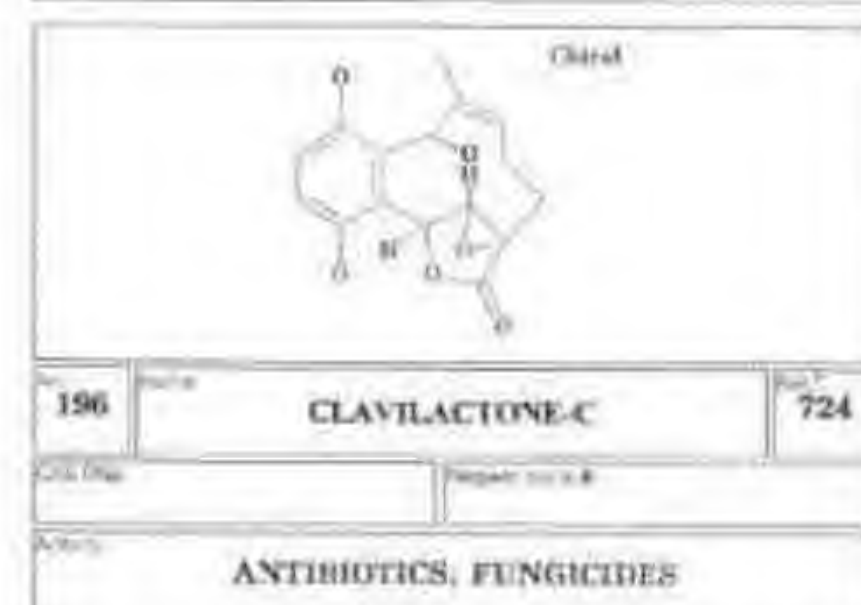
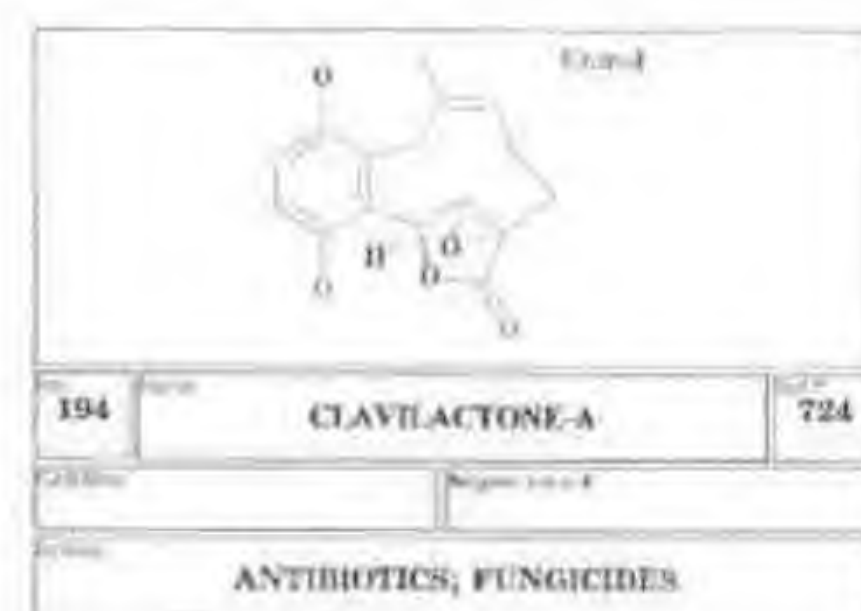
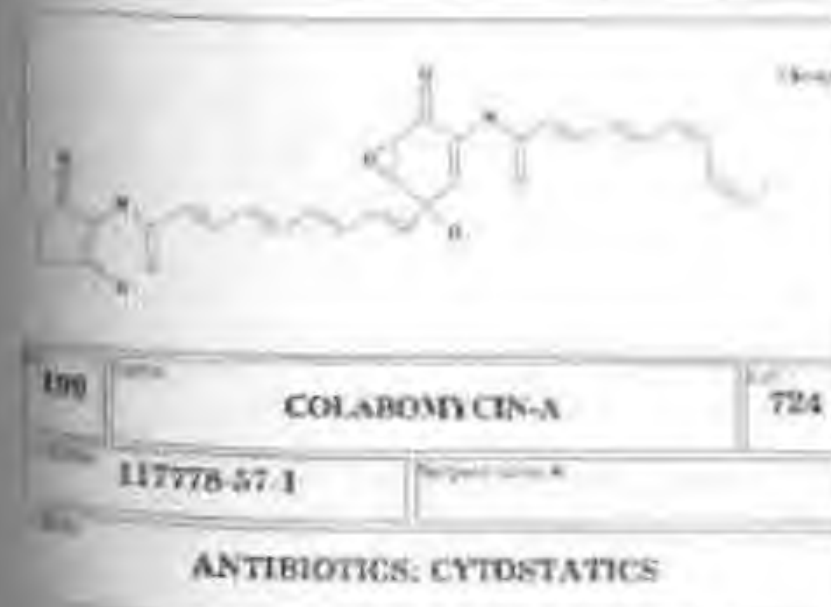
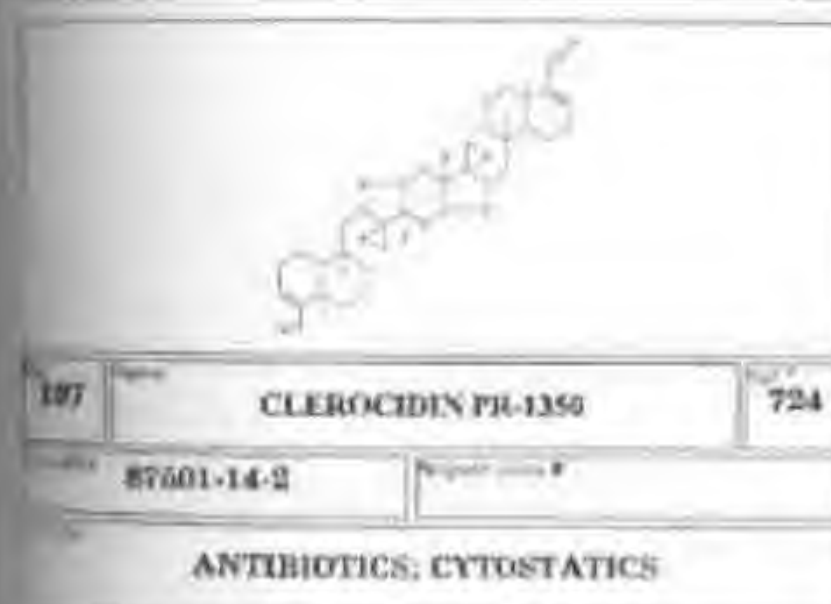
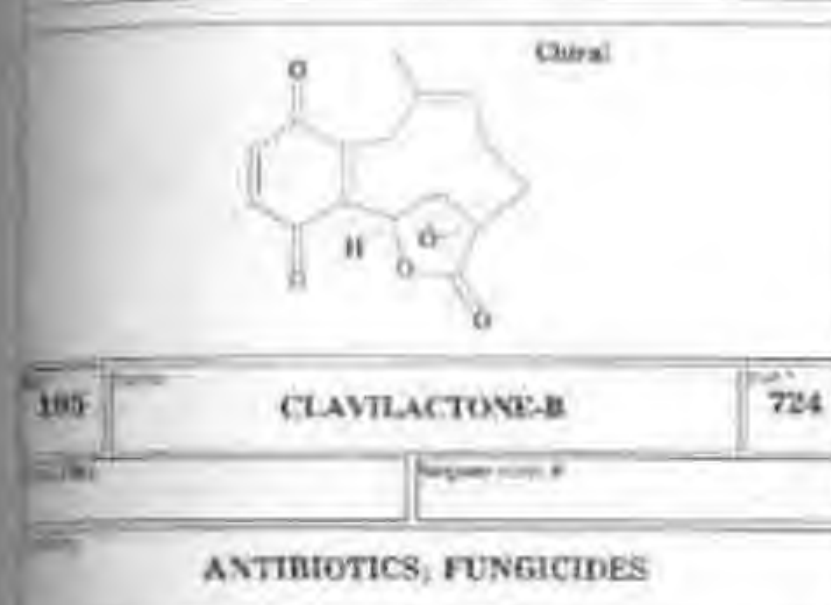
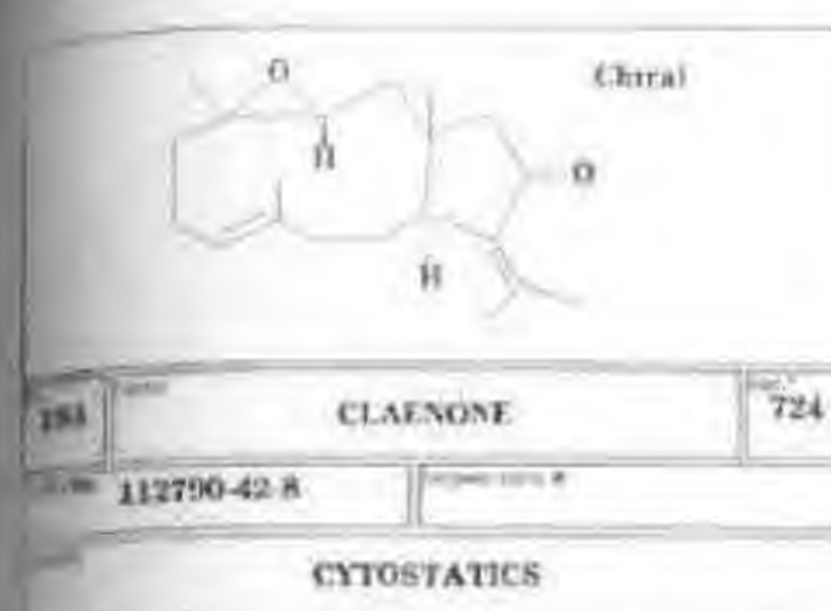
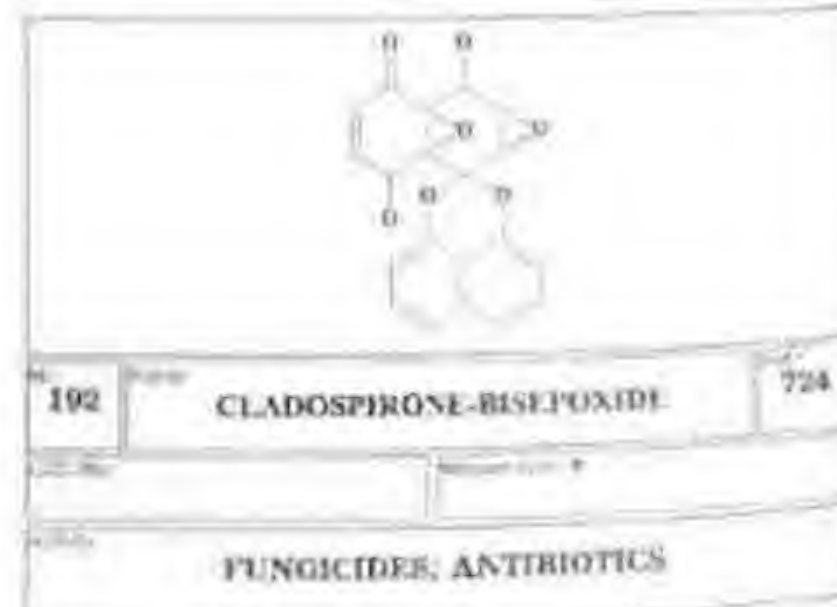
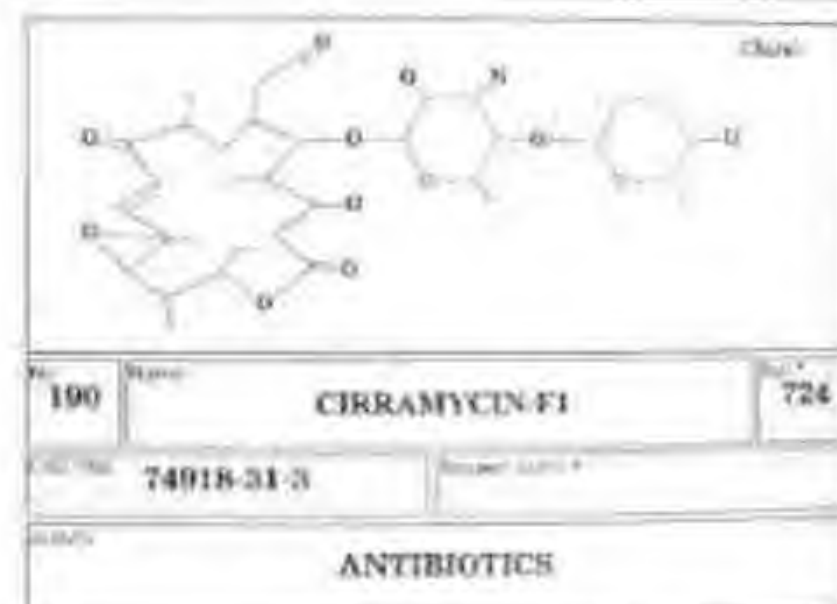
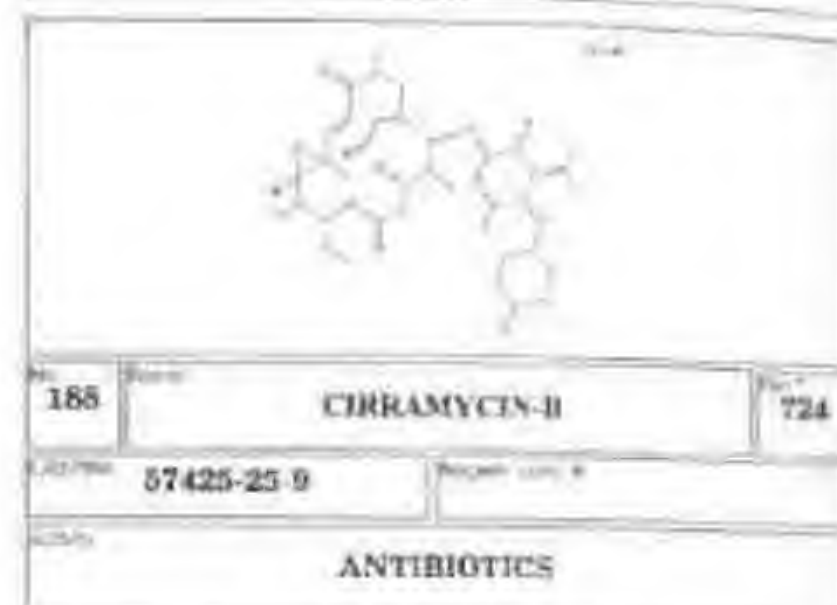
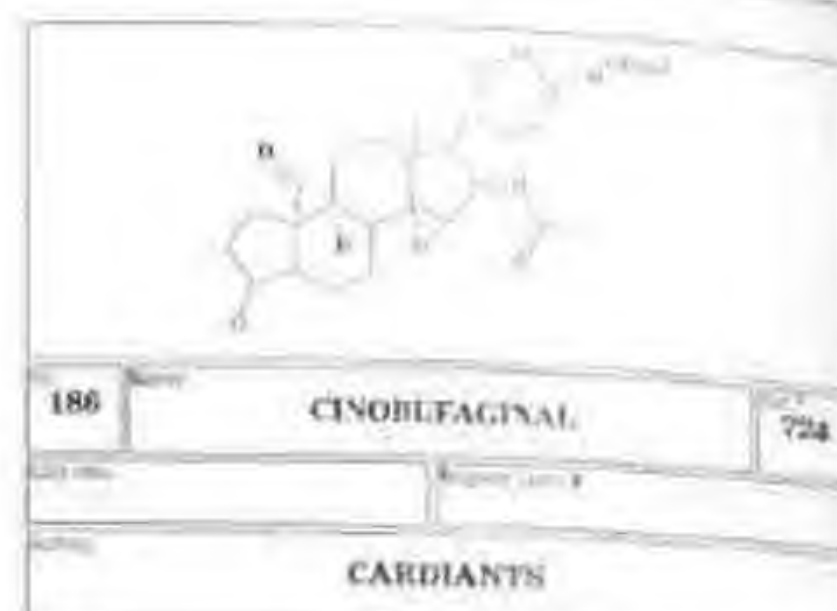
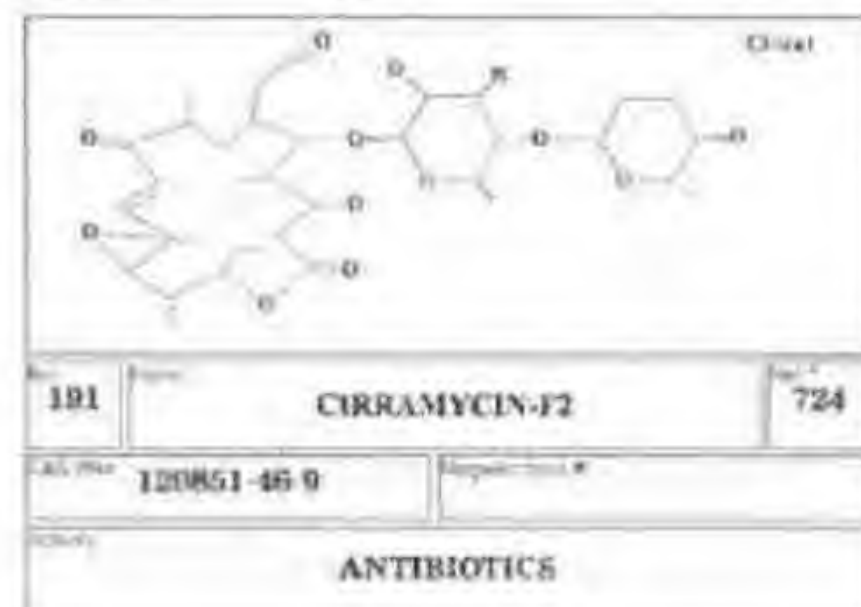
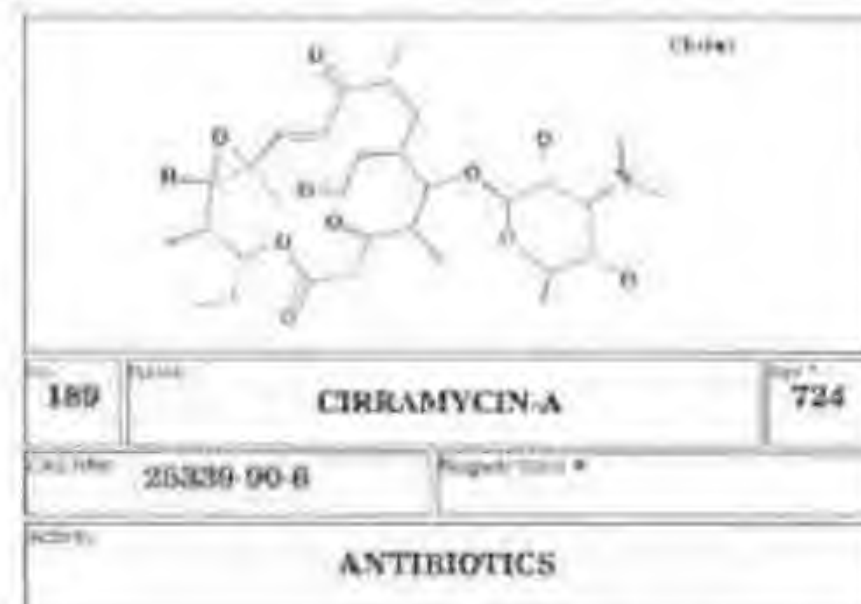
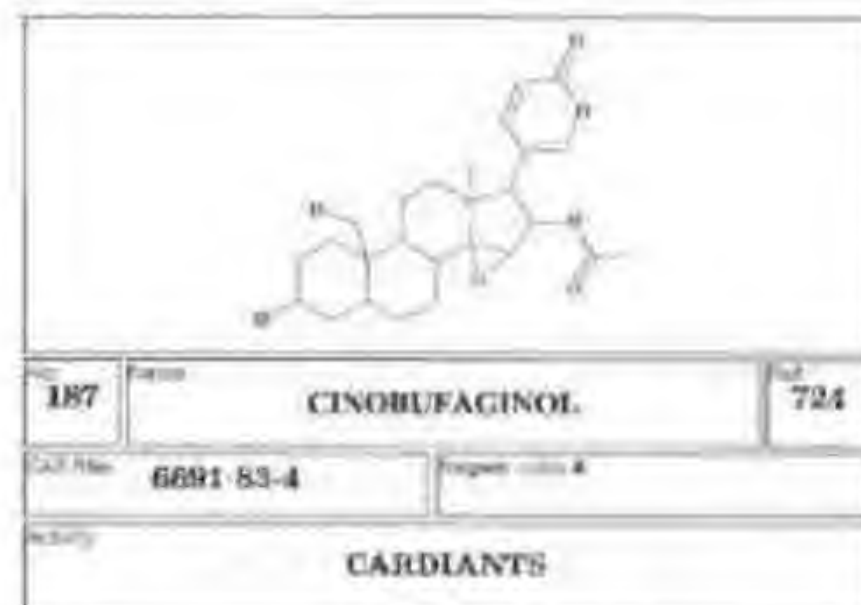
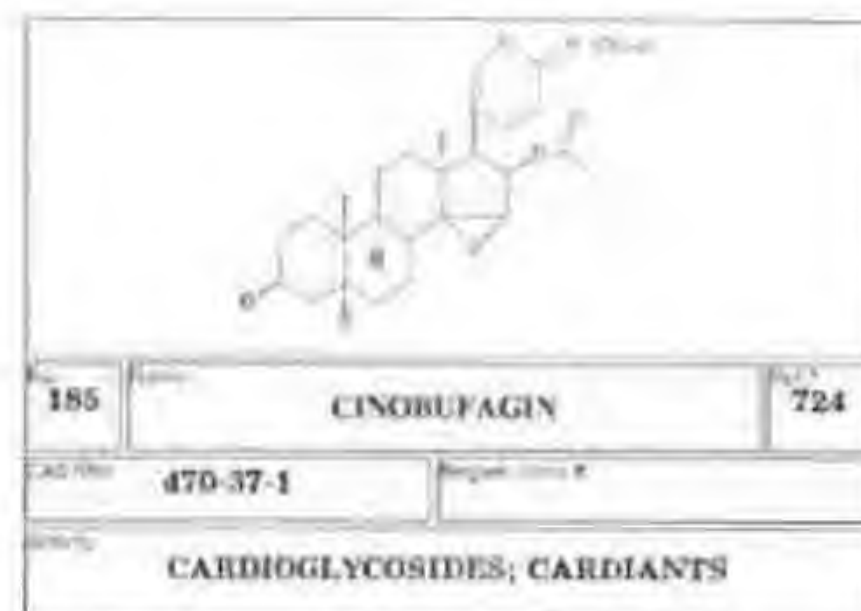
Синонимы: 4564-87-8
 Действие: **ANTIBIOTICS**

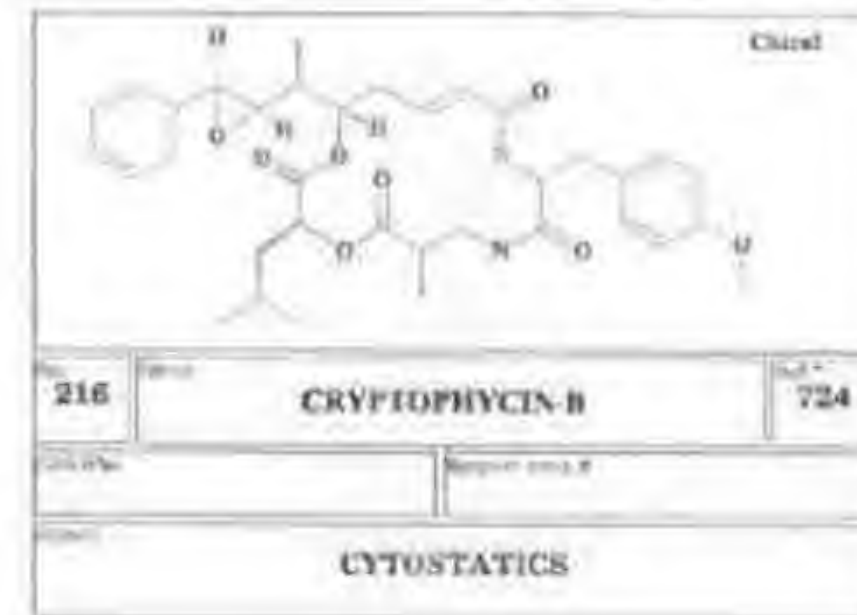
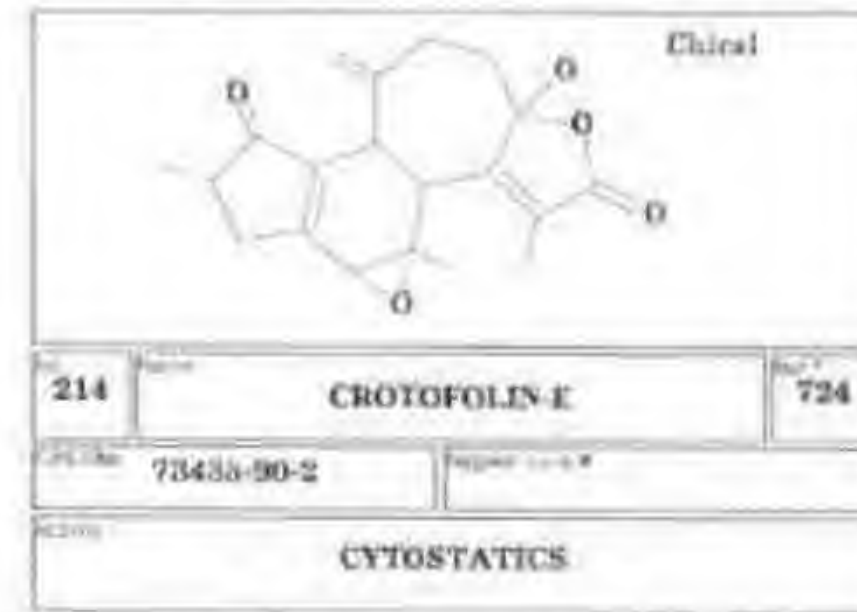
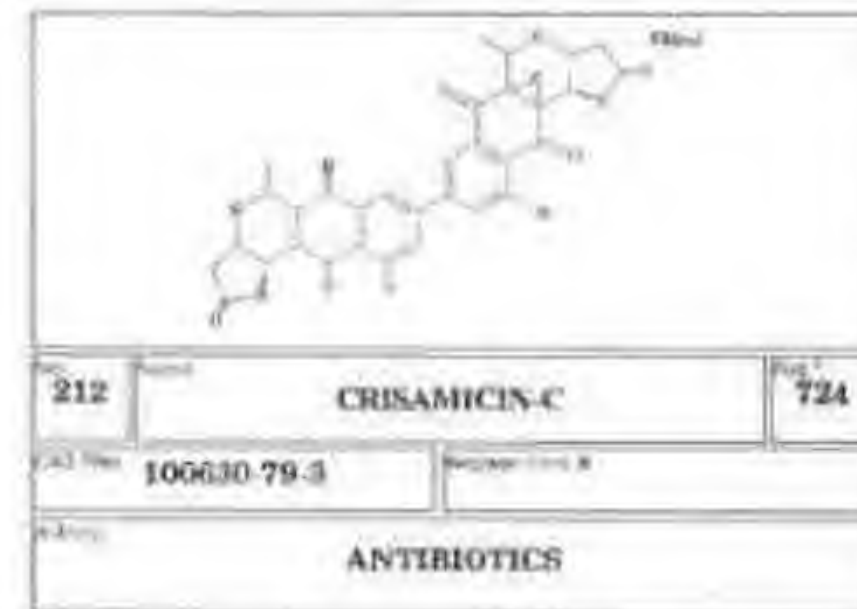
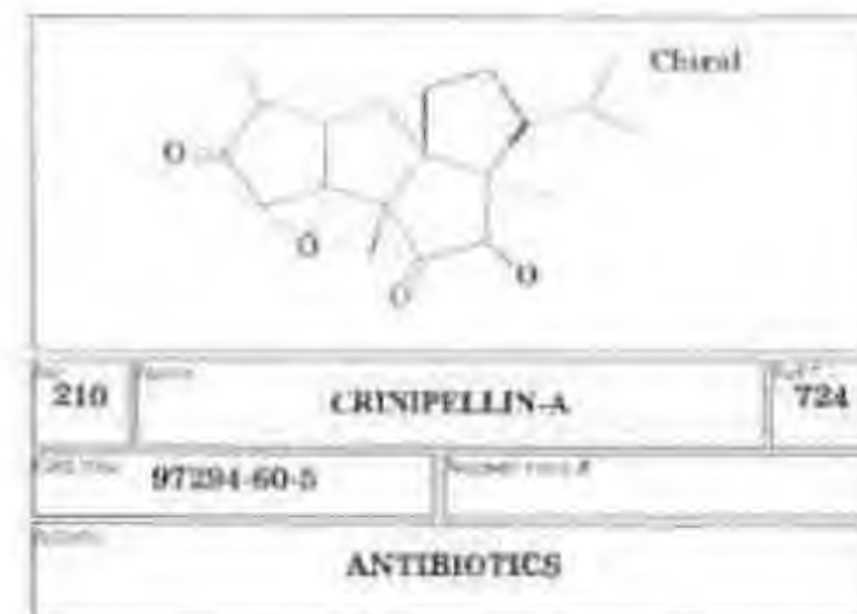
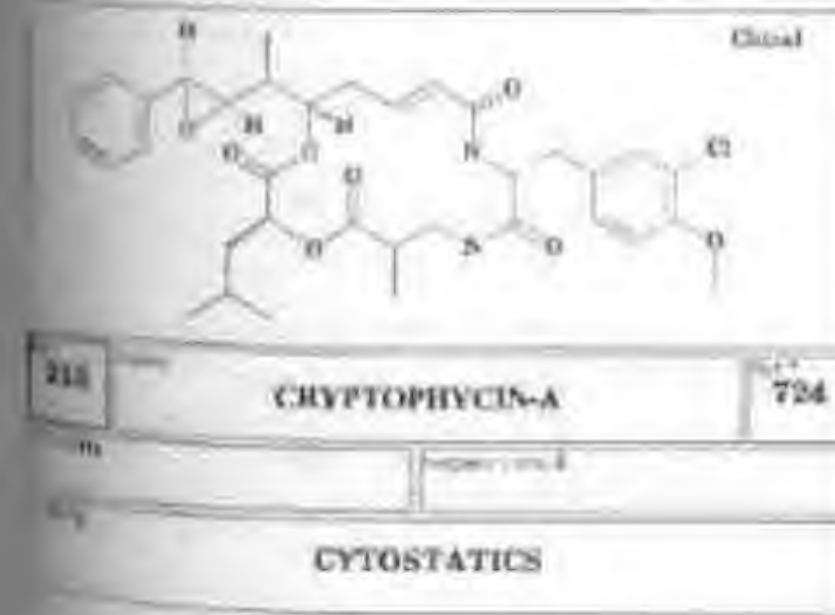
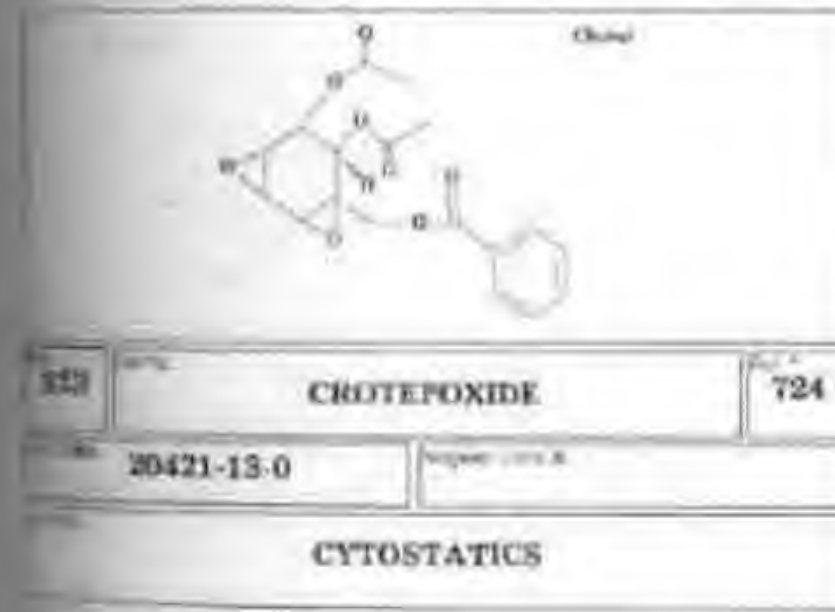
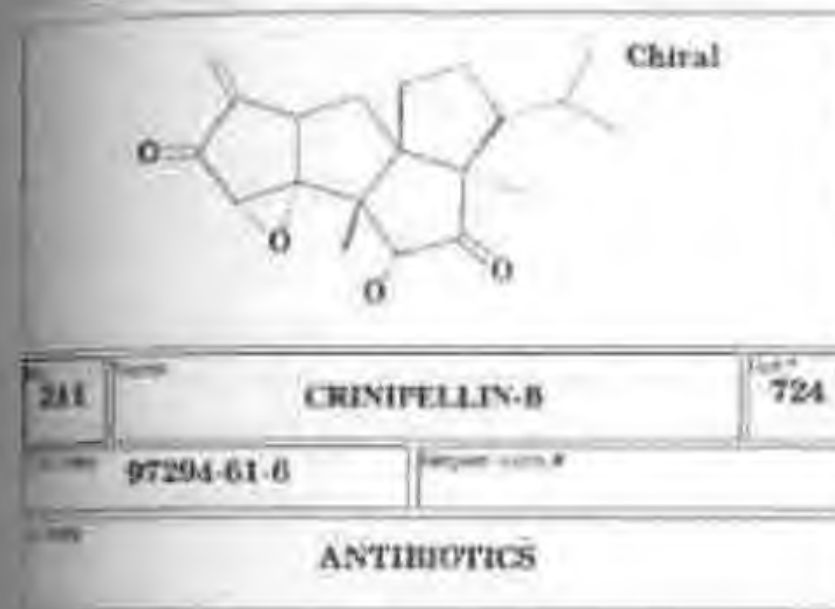
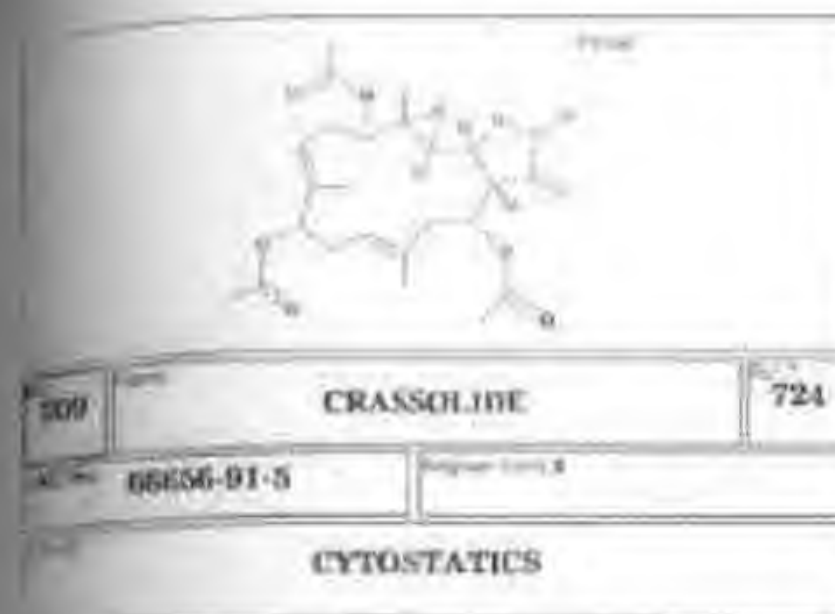
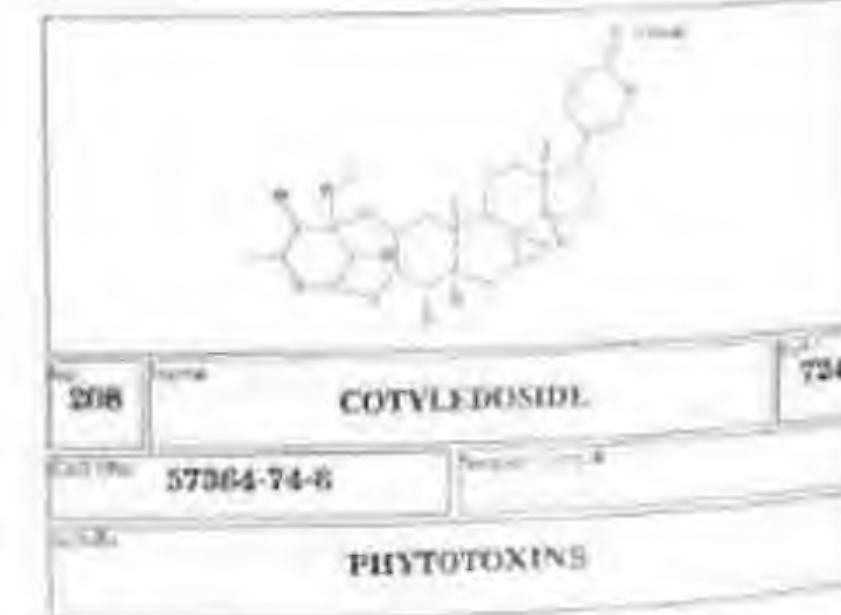
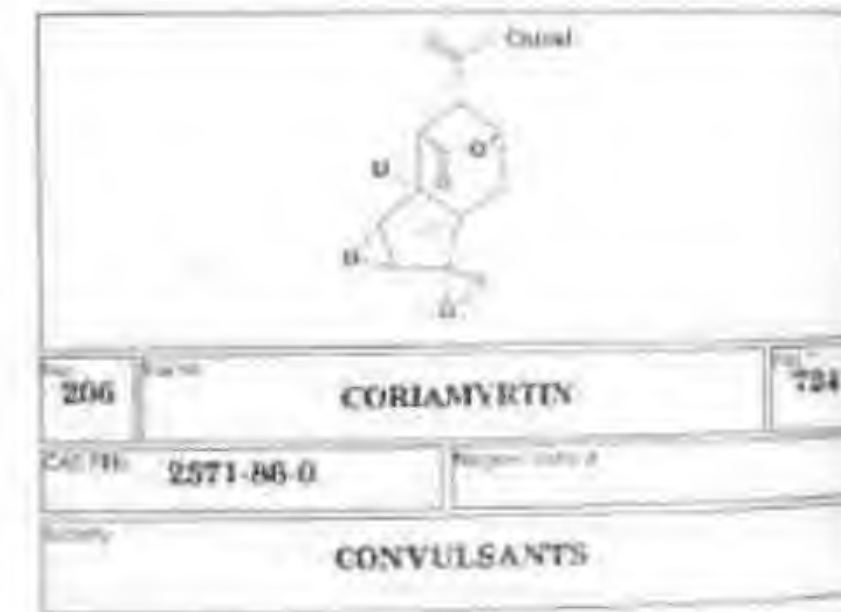
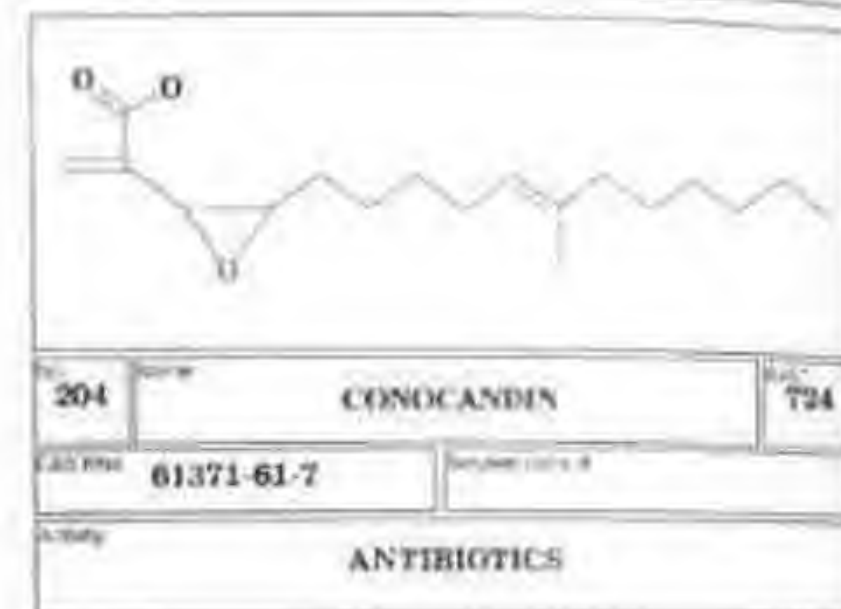
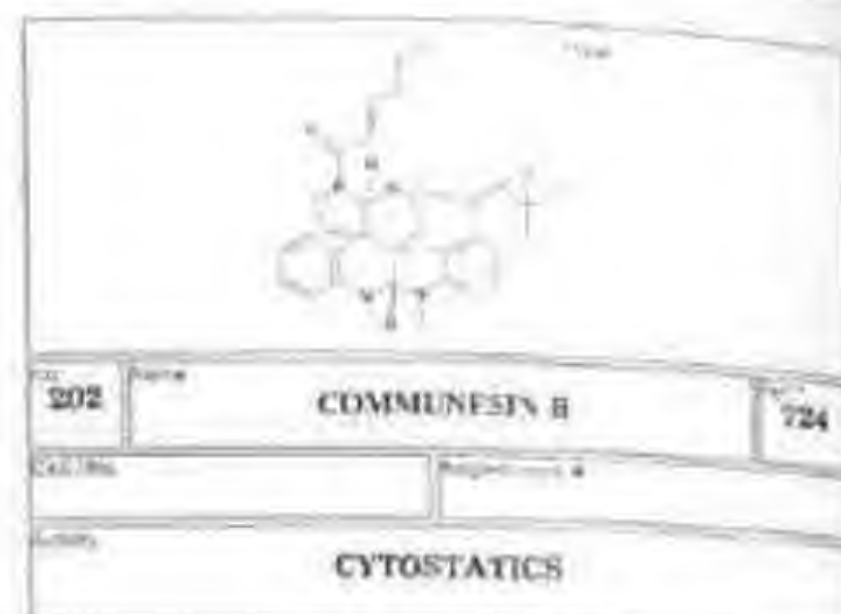
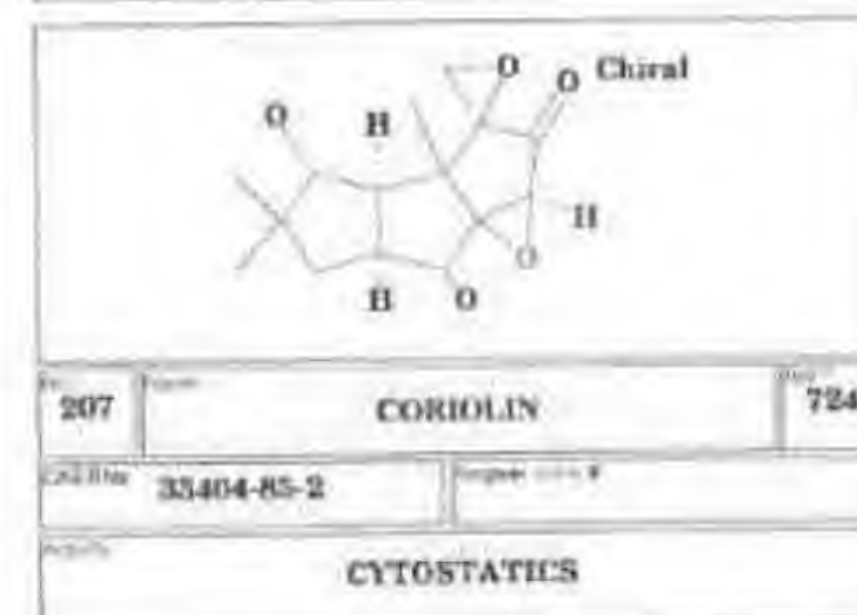
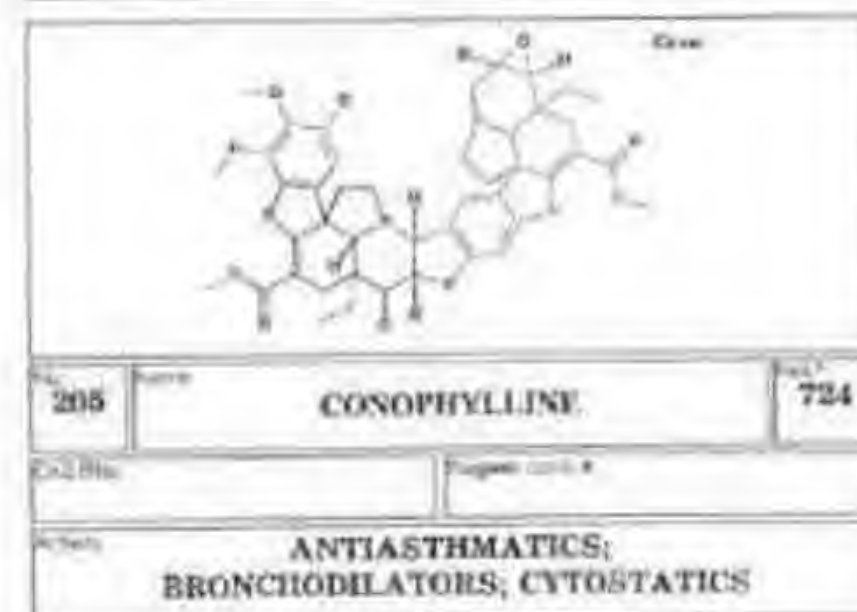
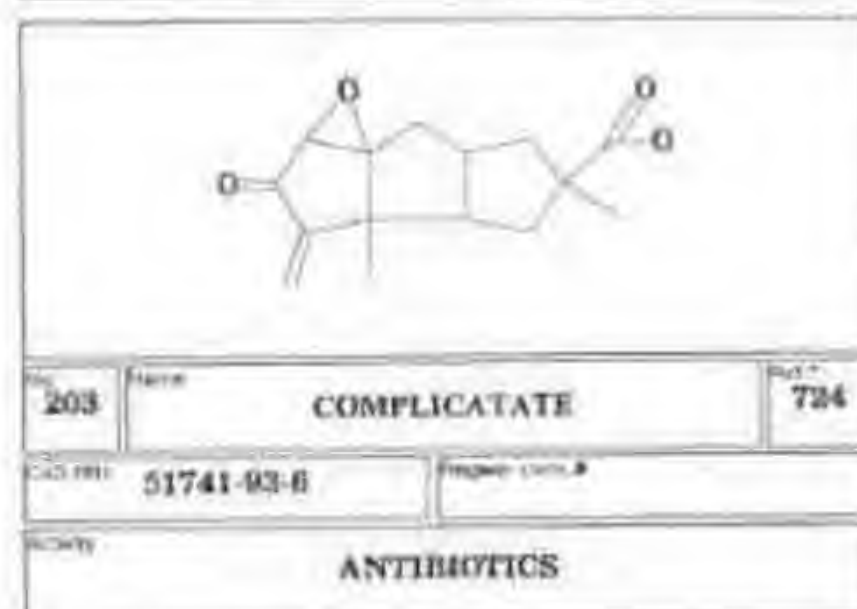
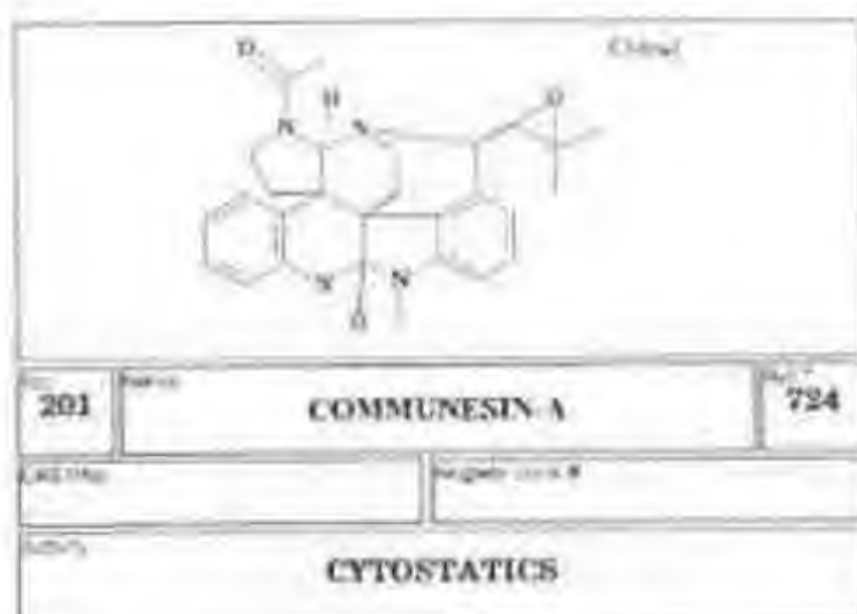


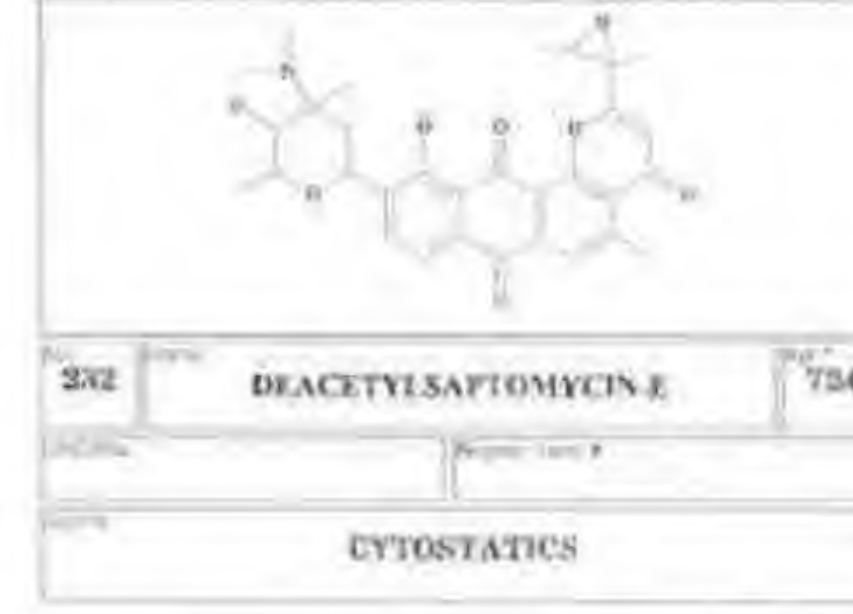
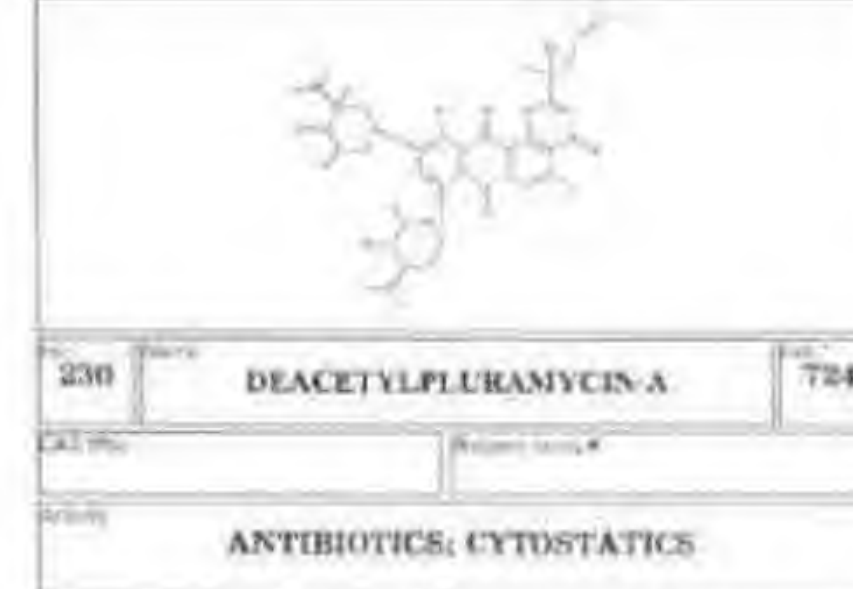
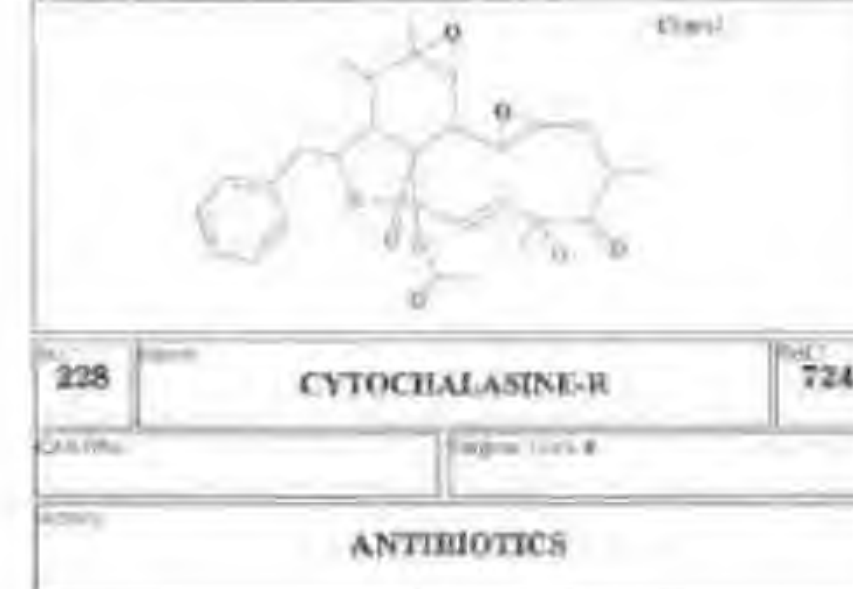
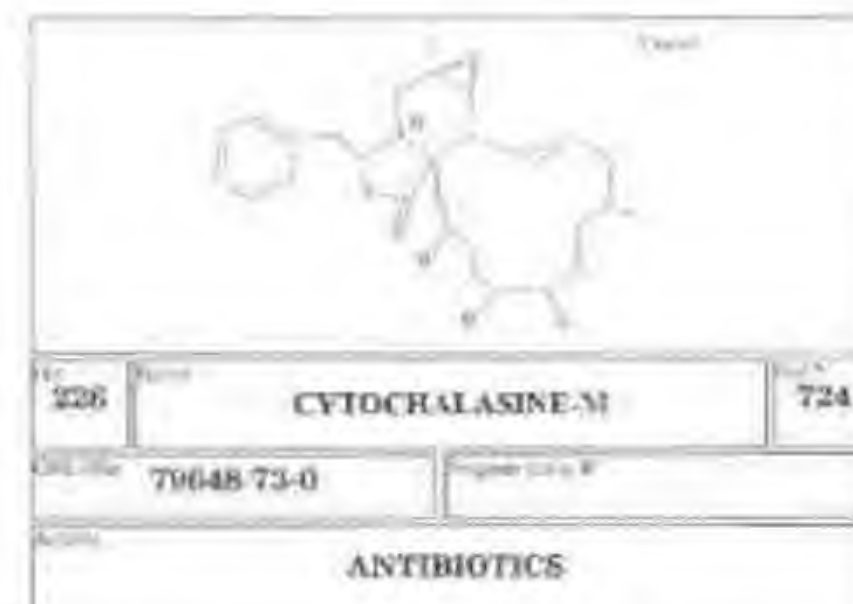
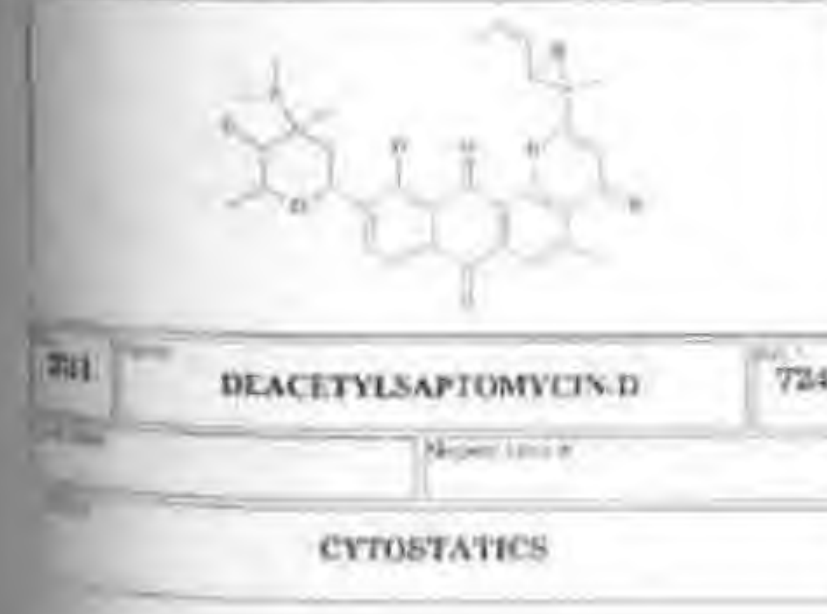
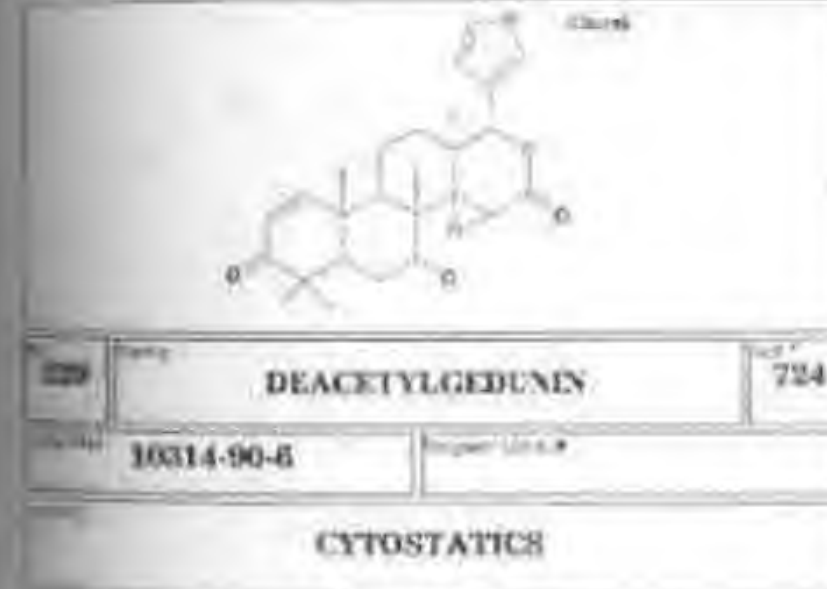
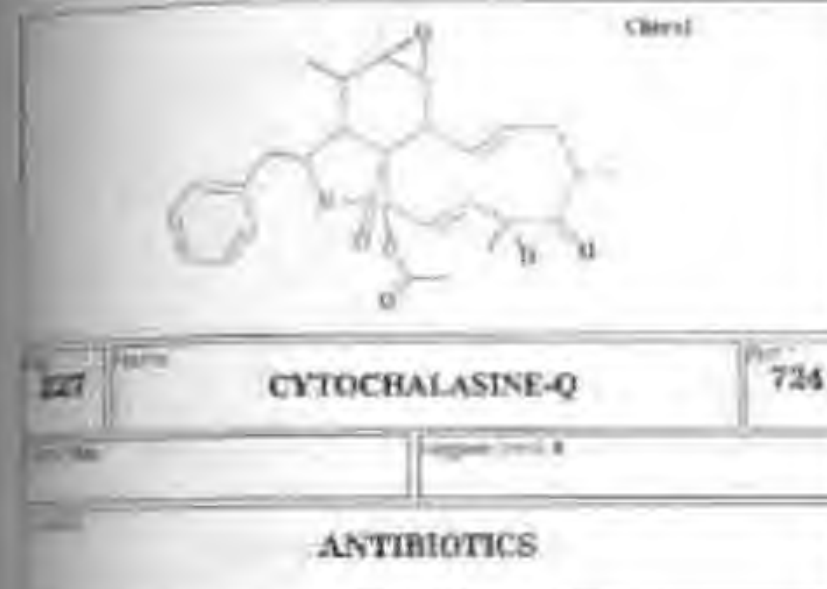
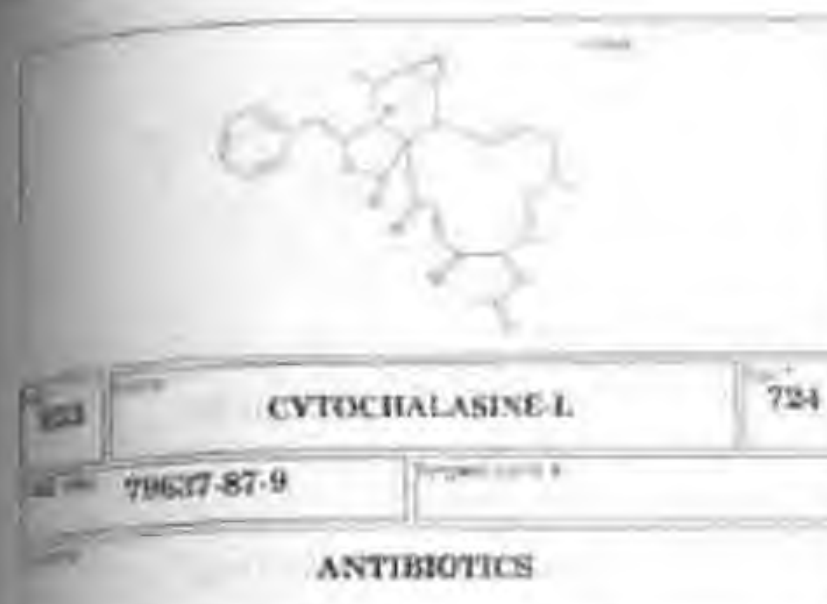
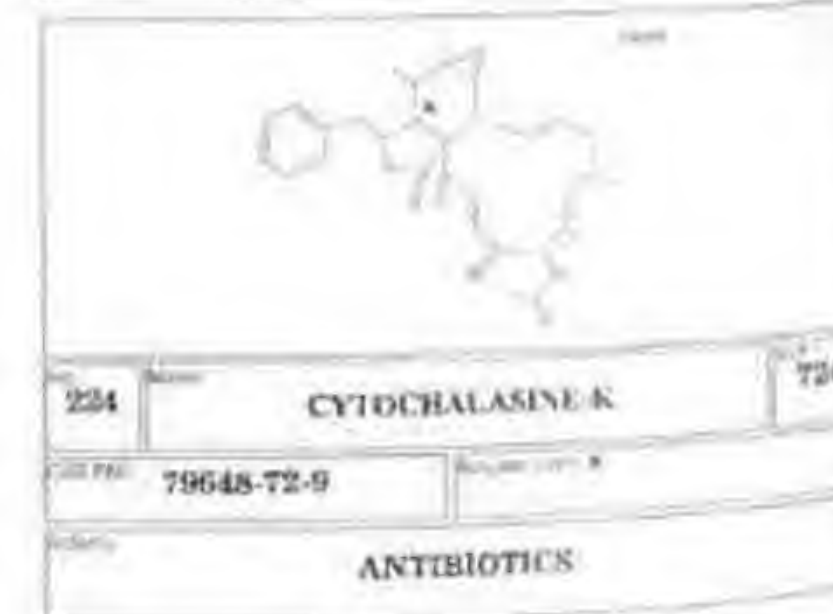
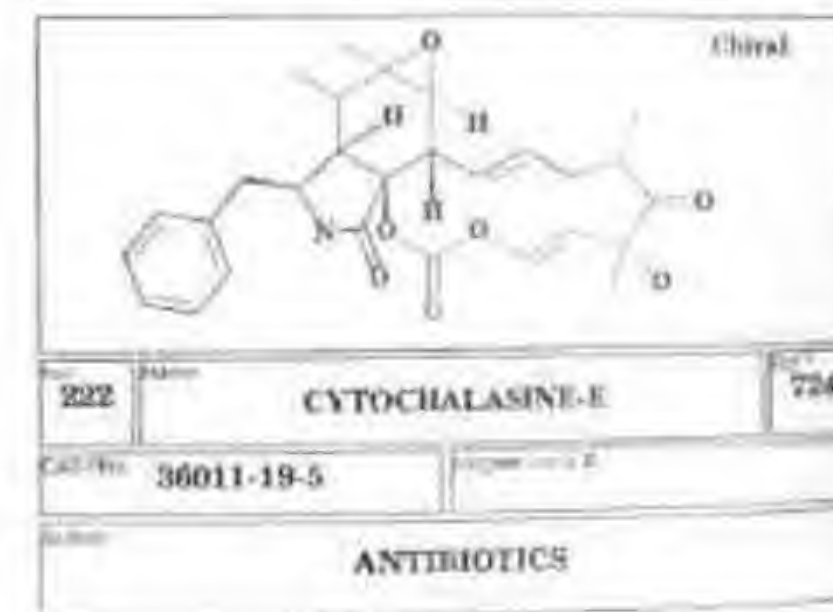
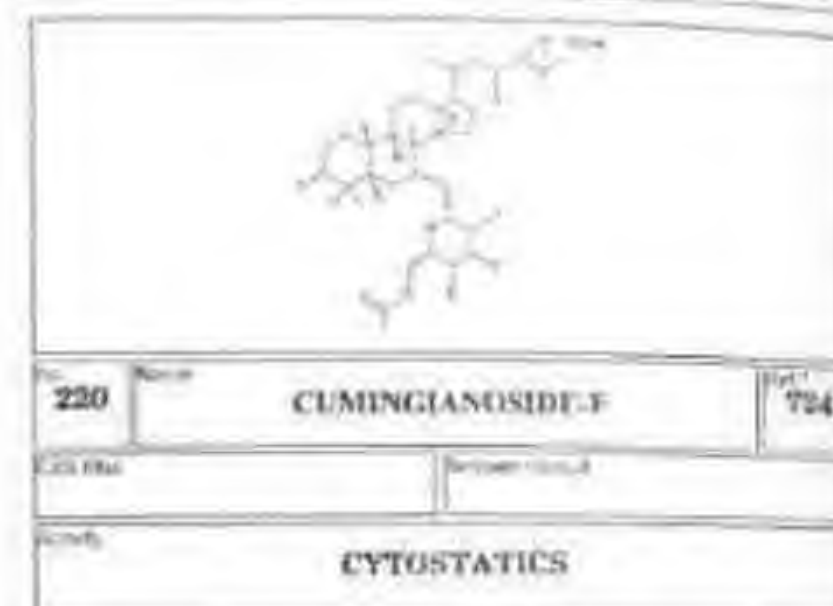
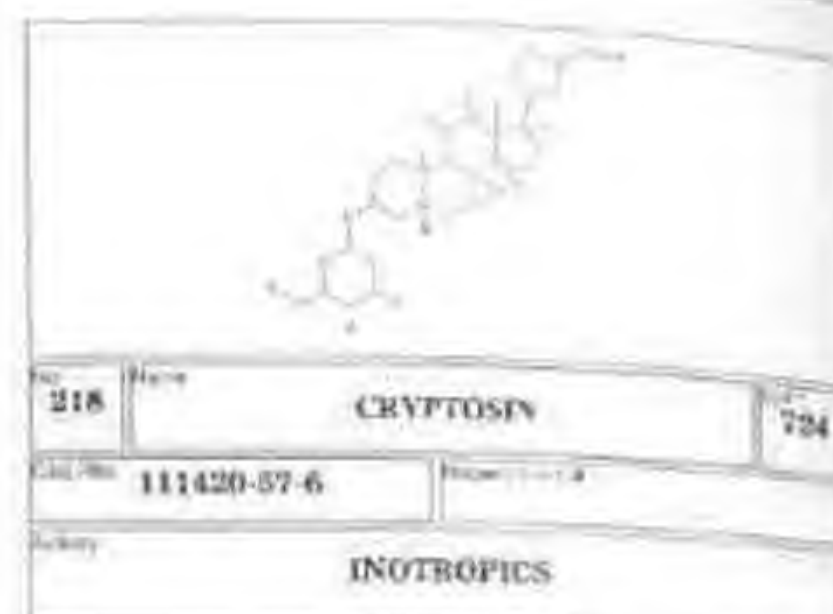
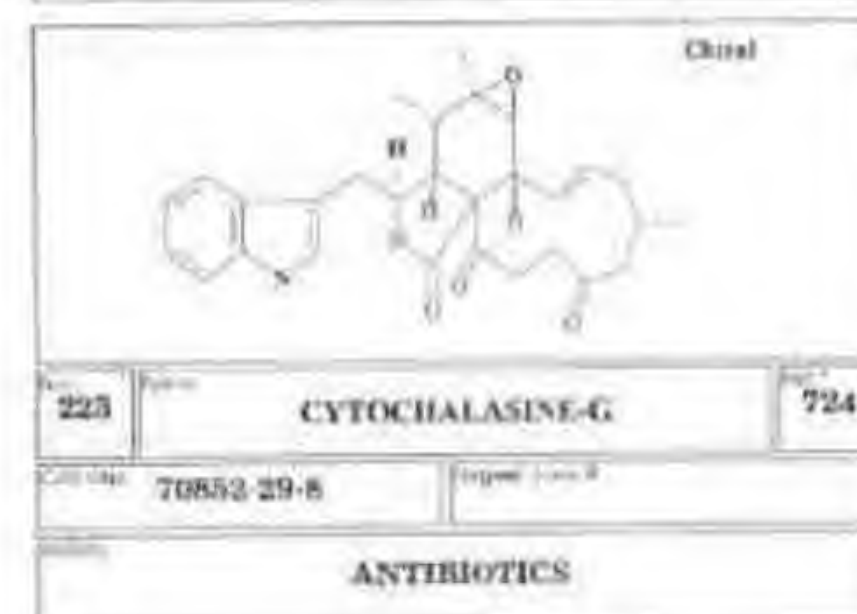
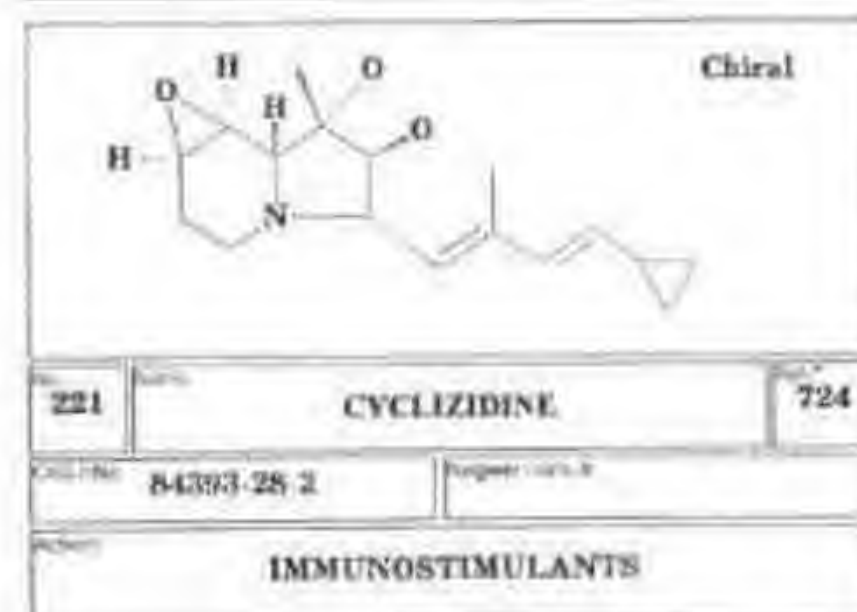
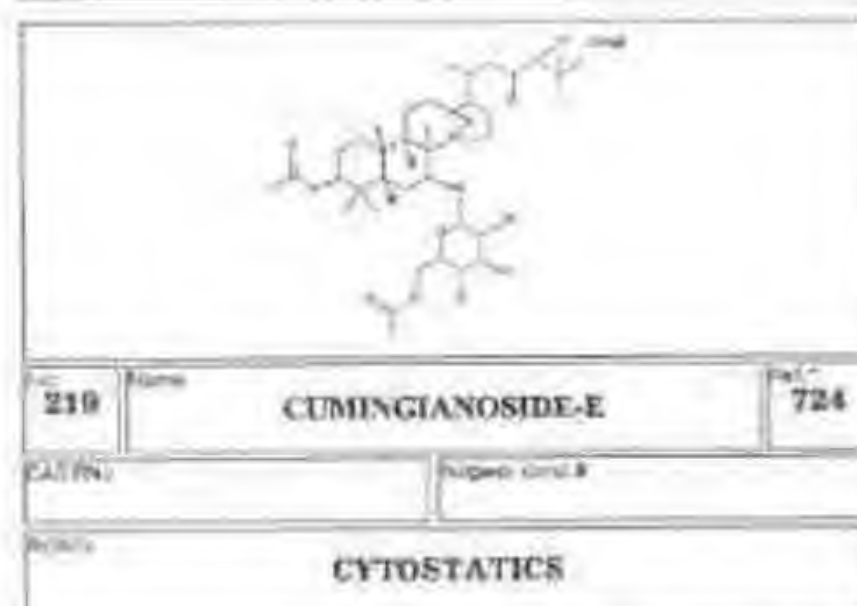
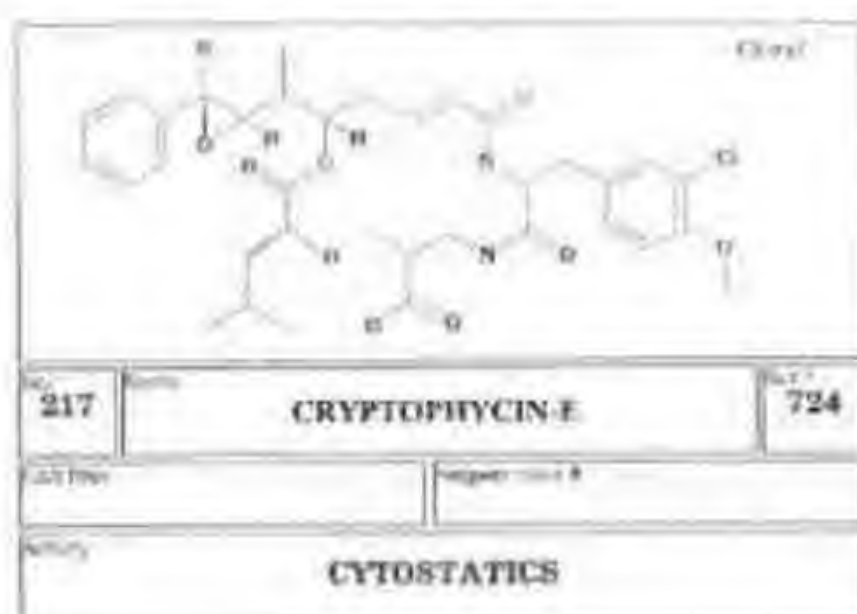
168 **CEPACIN-B** 724

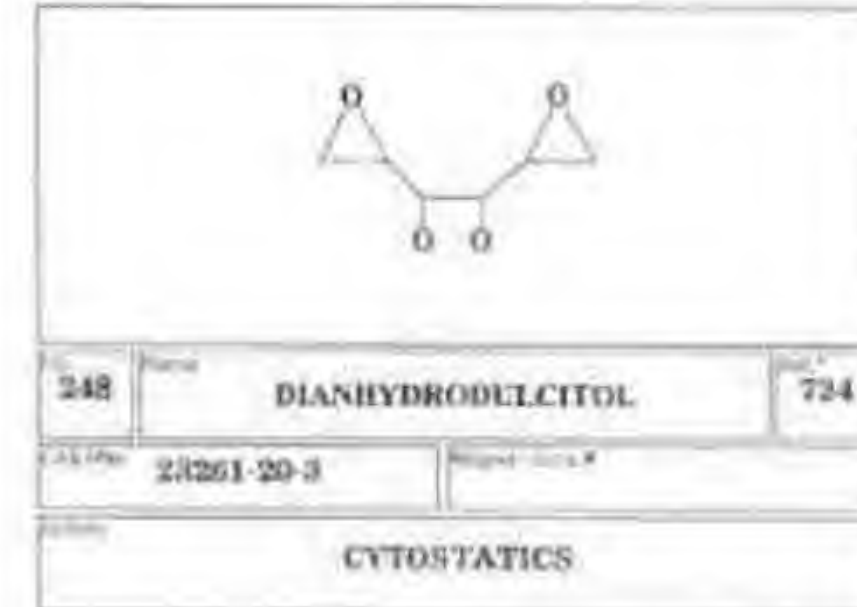
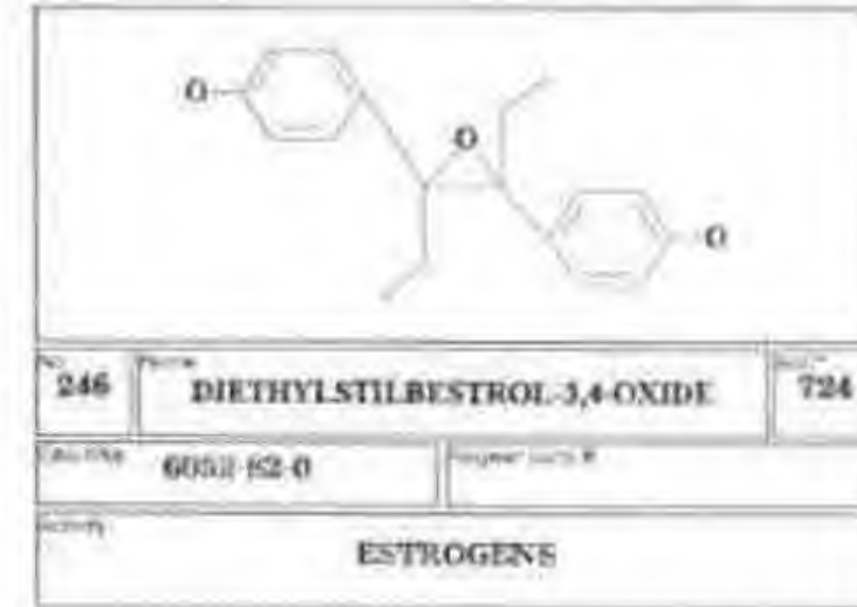
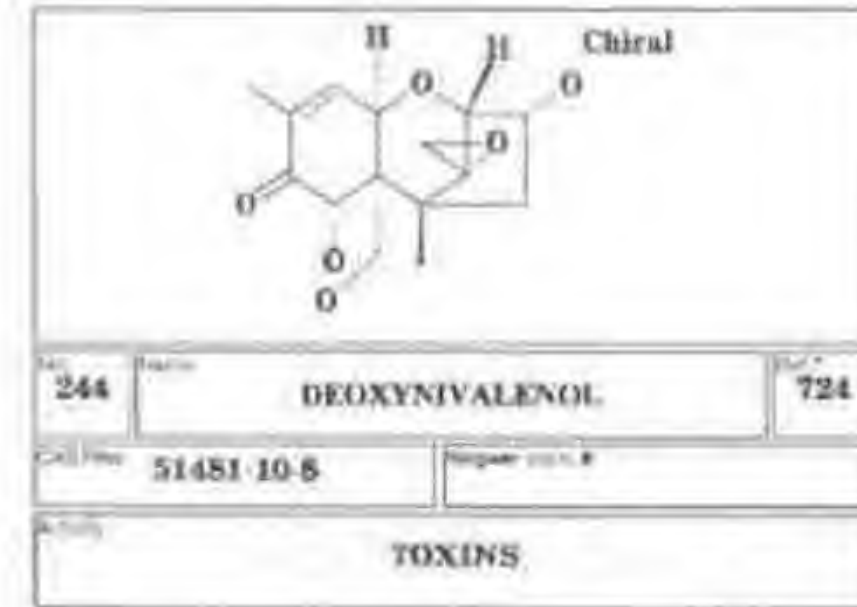
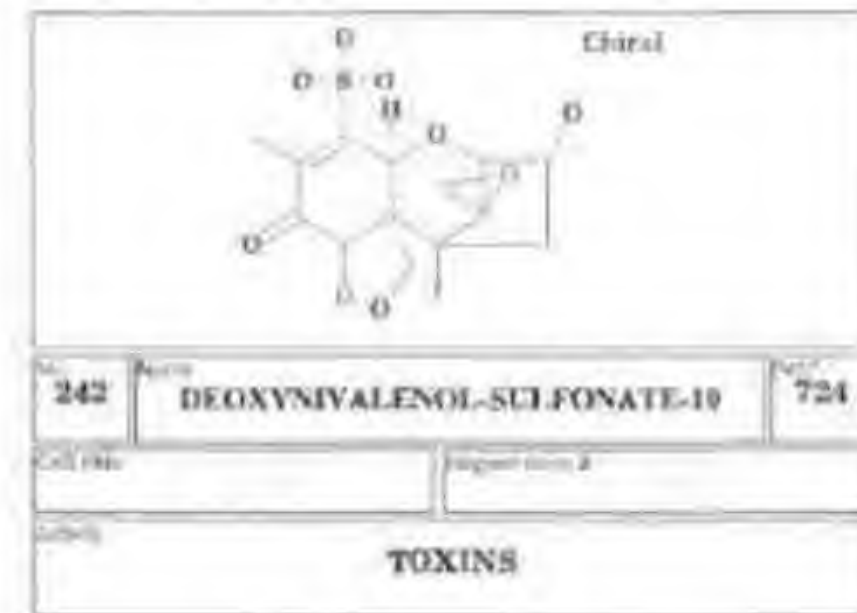
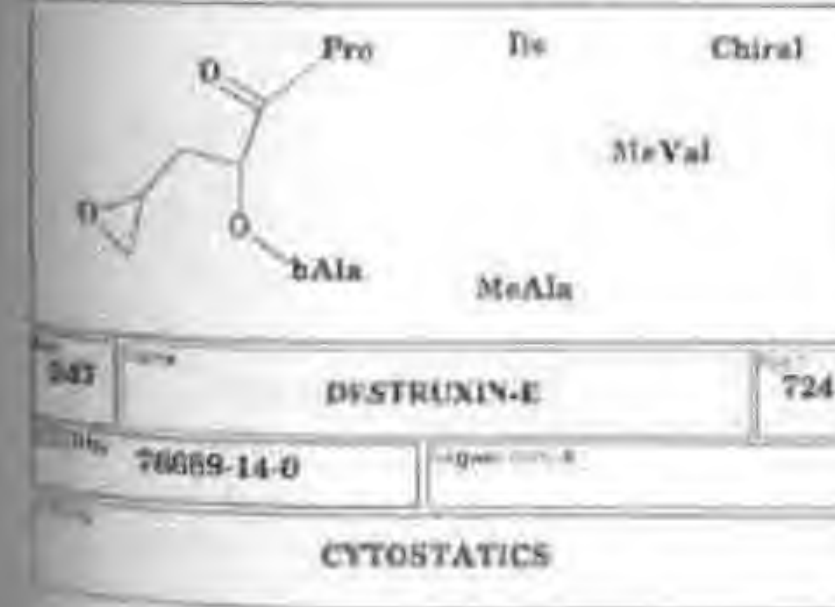
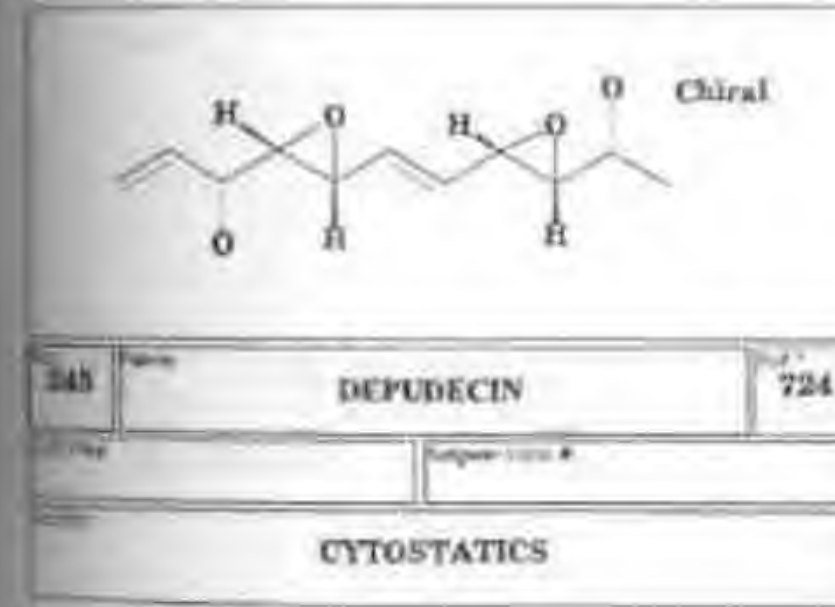
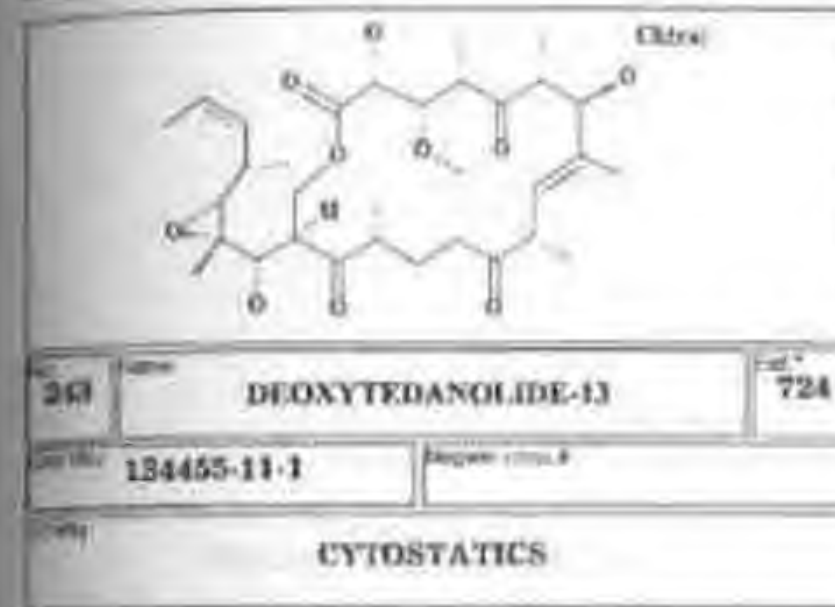
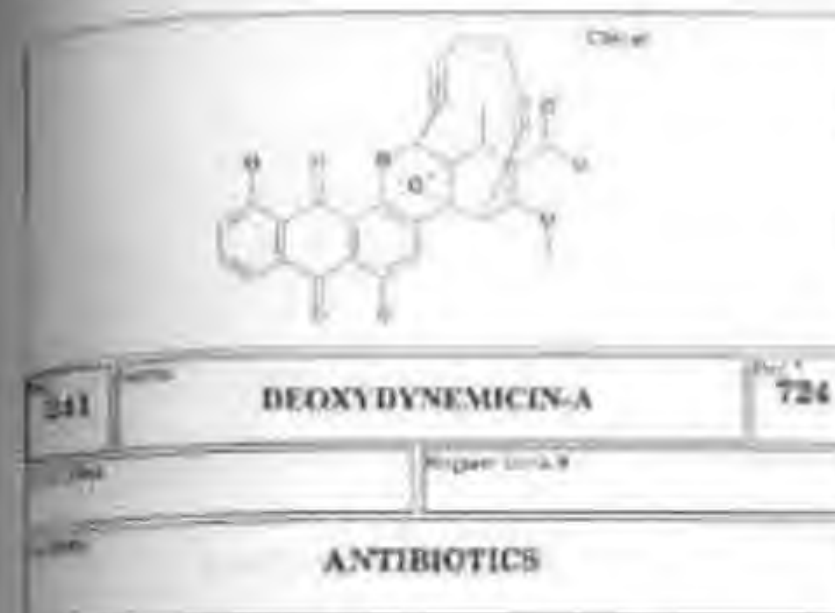
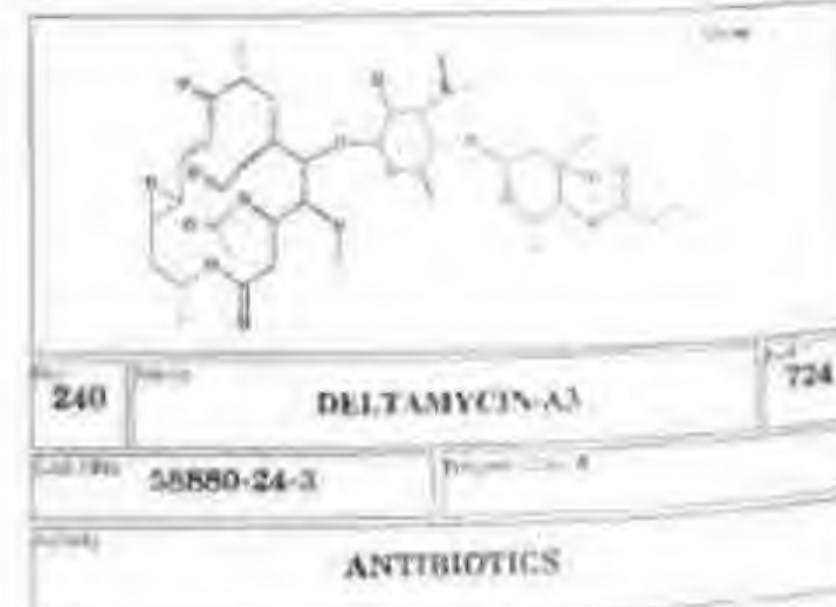
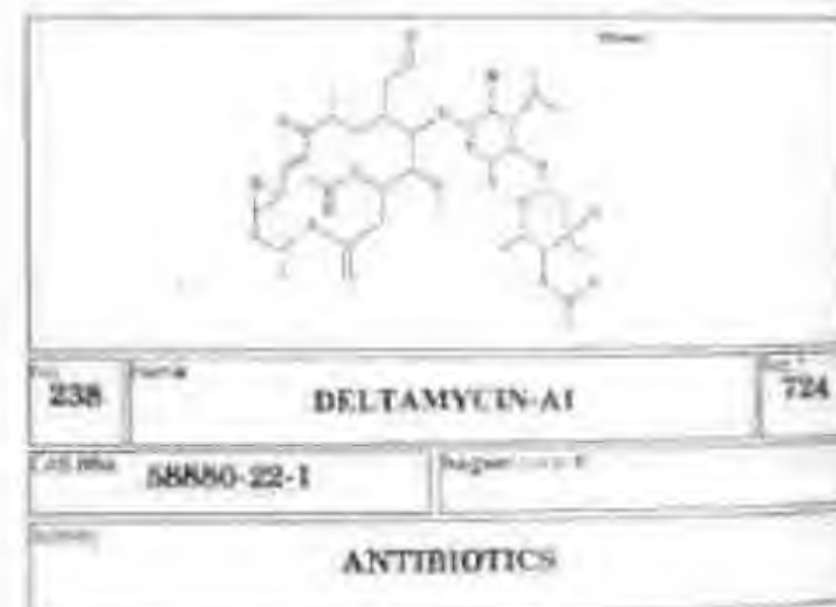
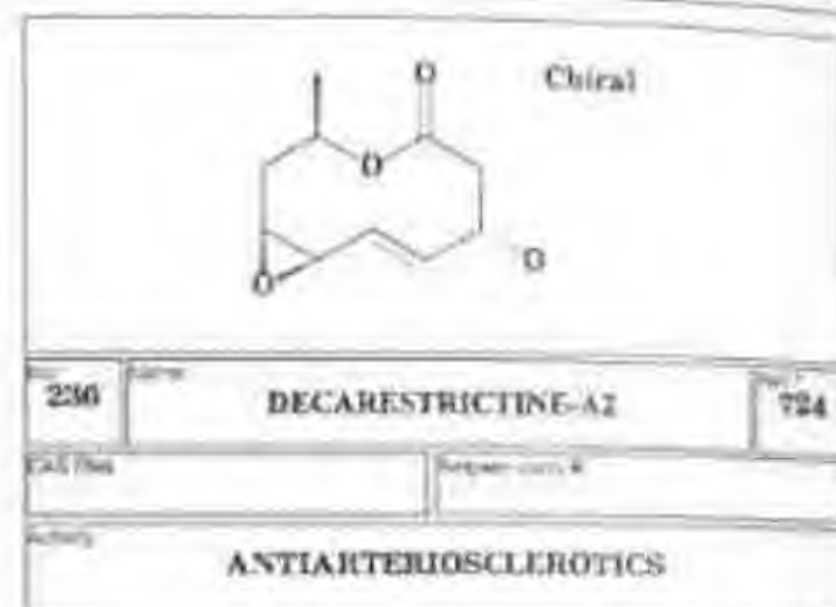
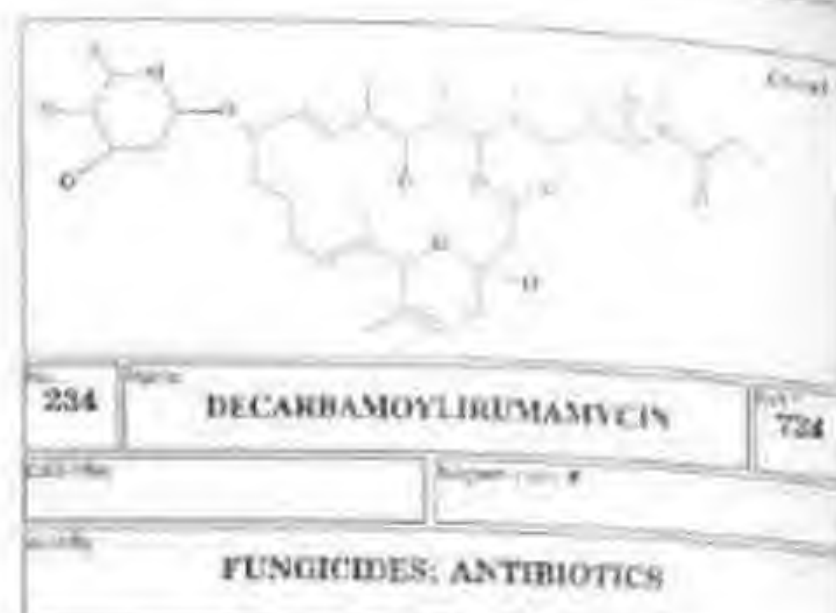
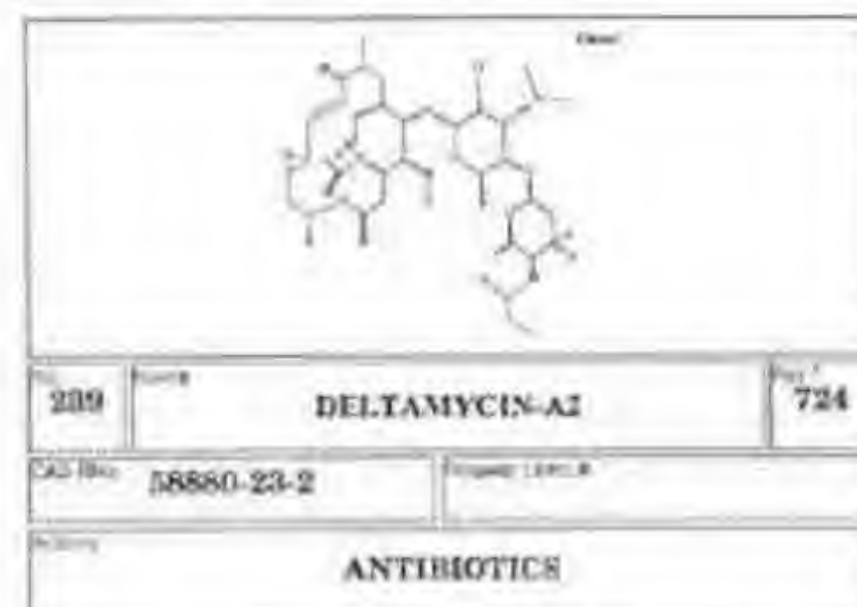
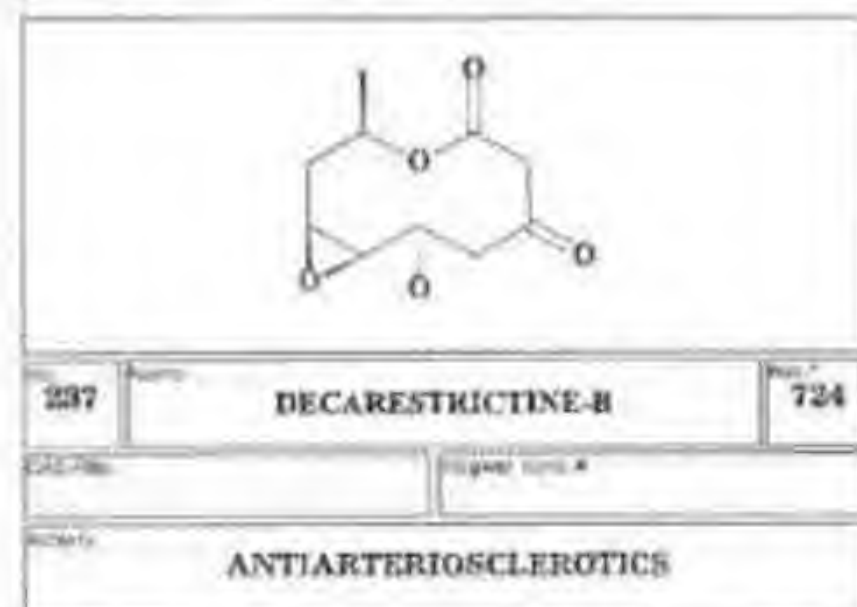
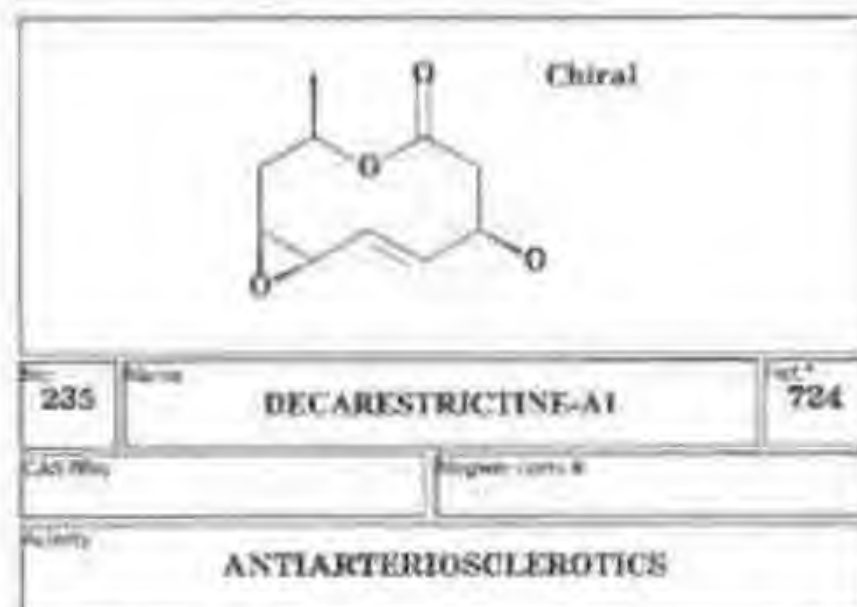
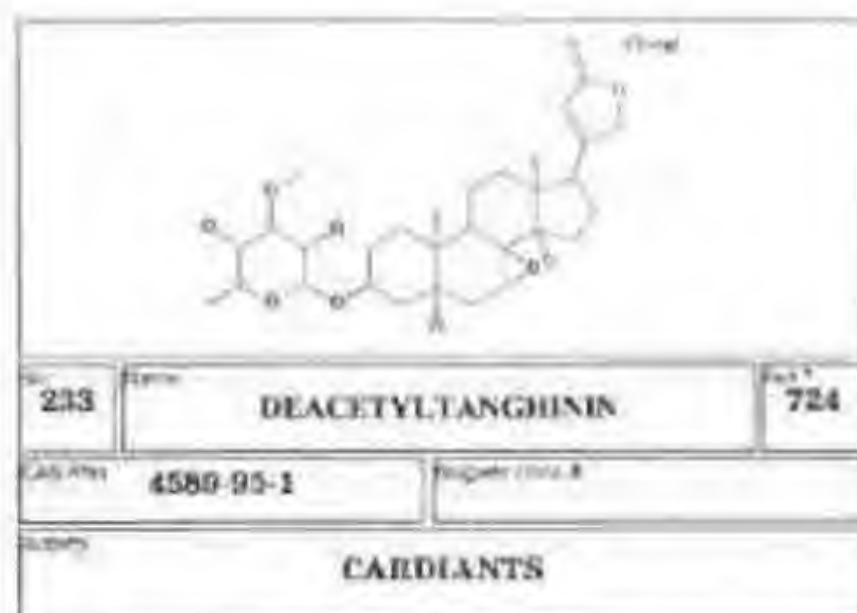
Синонимы: 91682-94-9
 Действие: **ANTIBIOTICS**

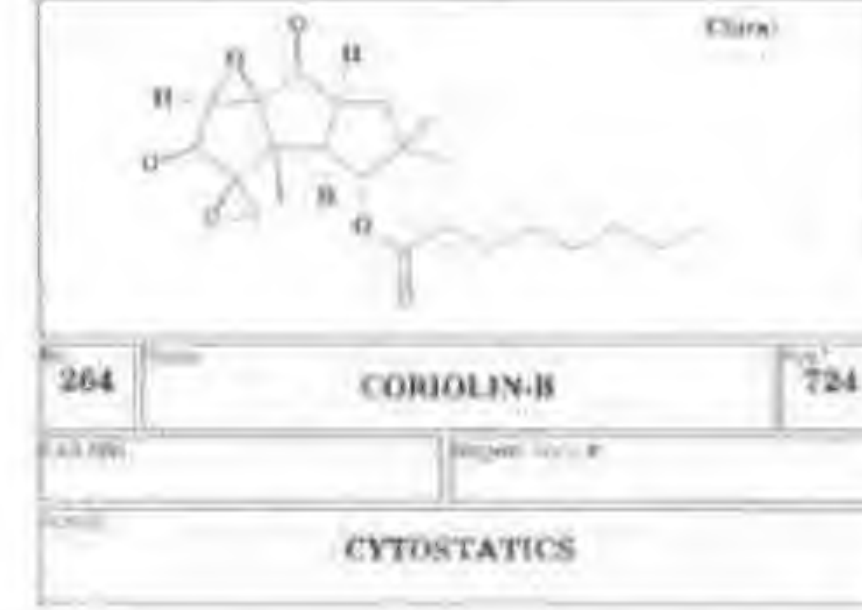
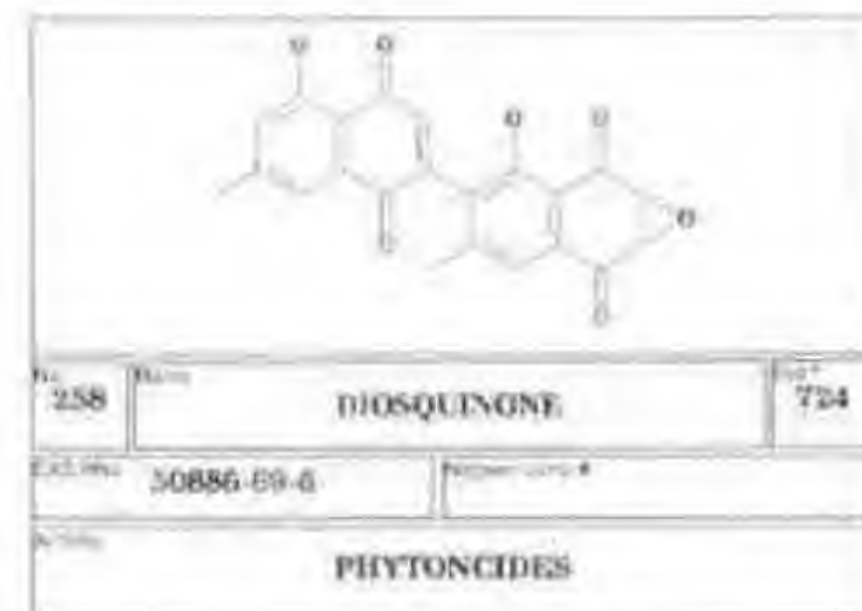
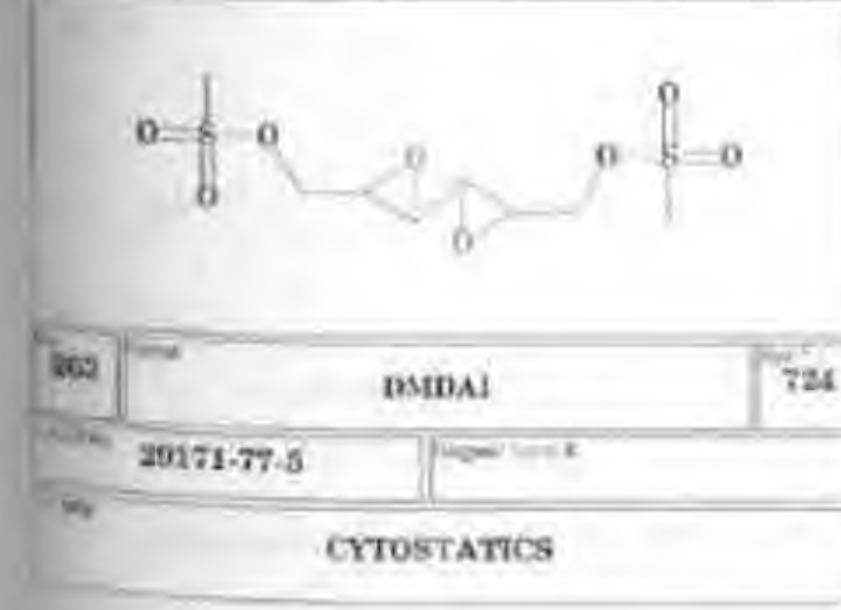
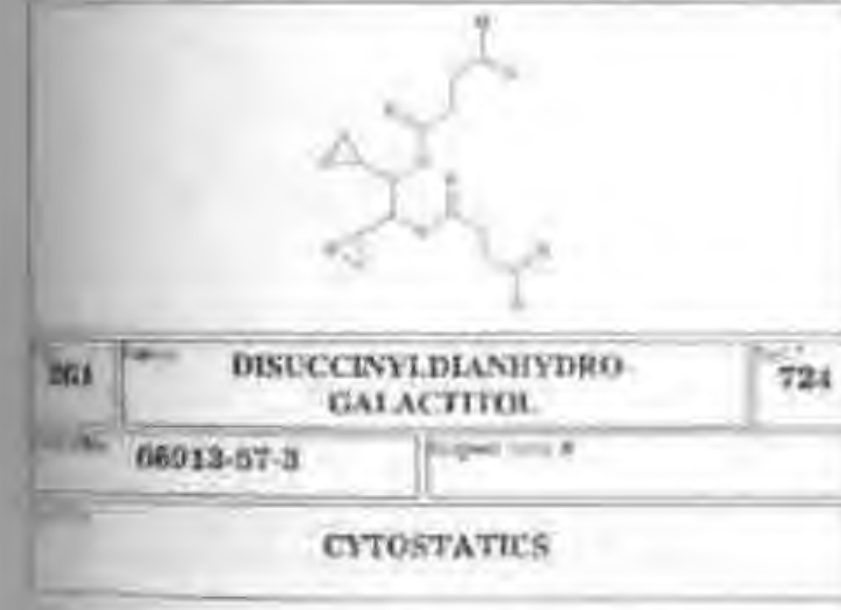
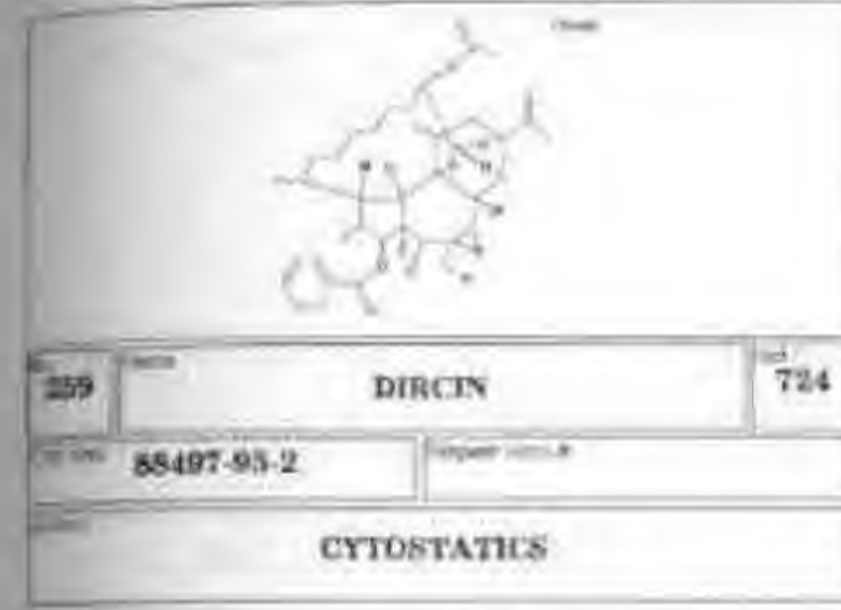
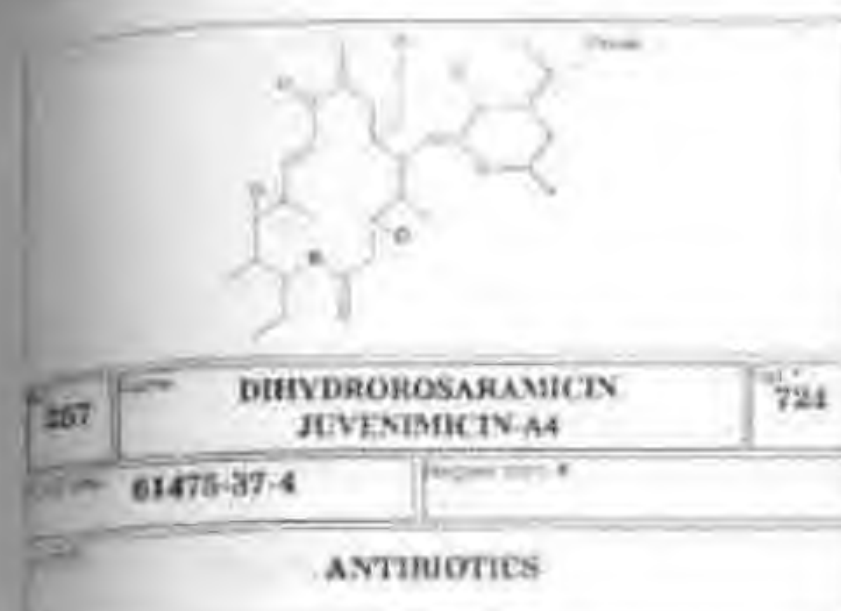
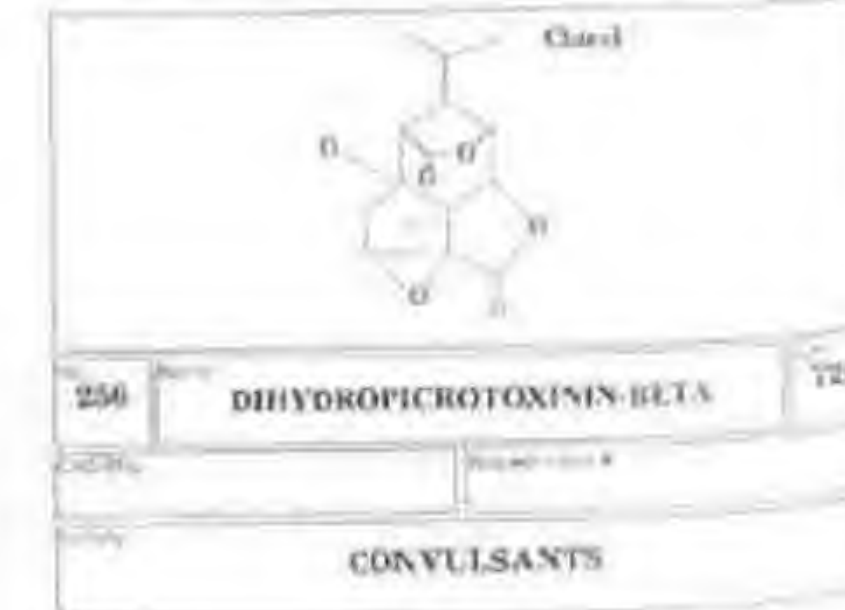
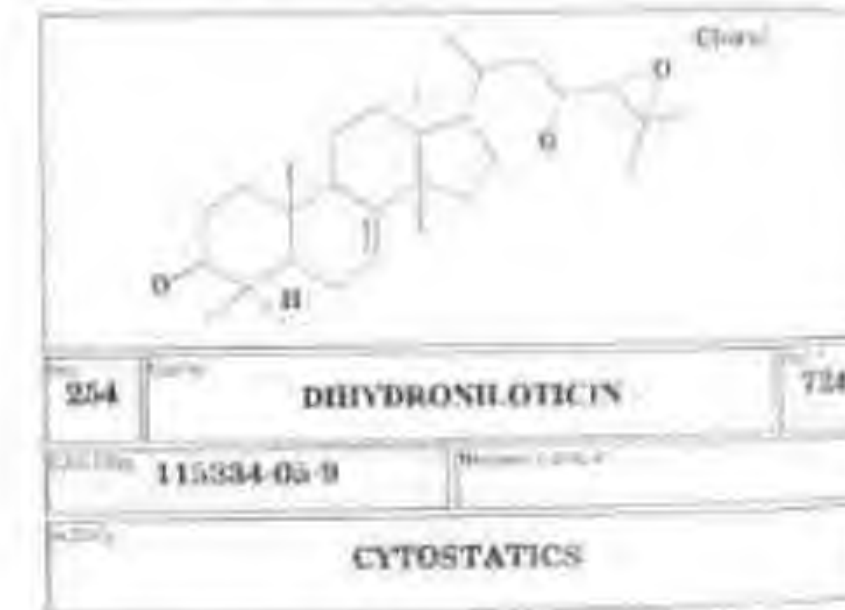
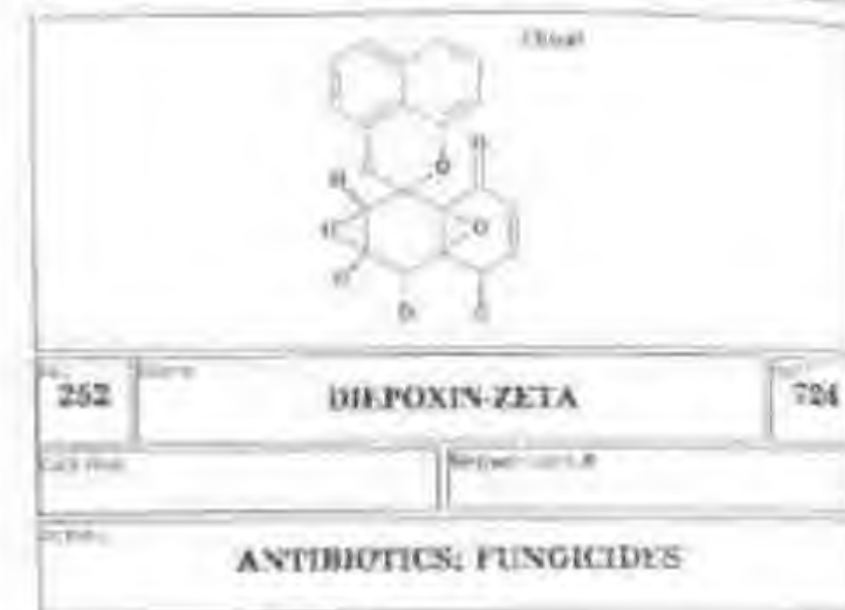
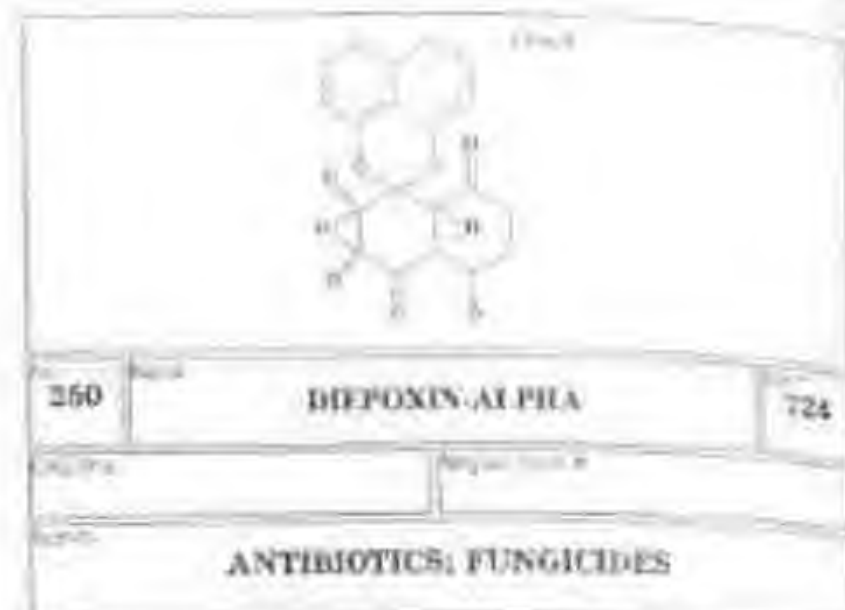
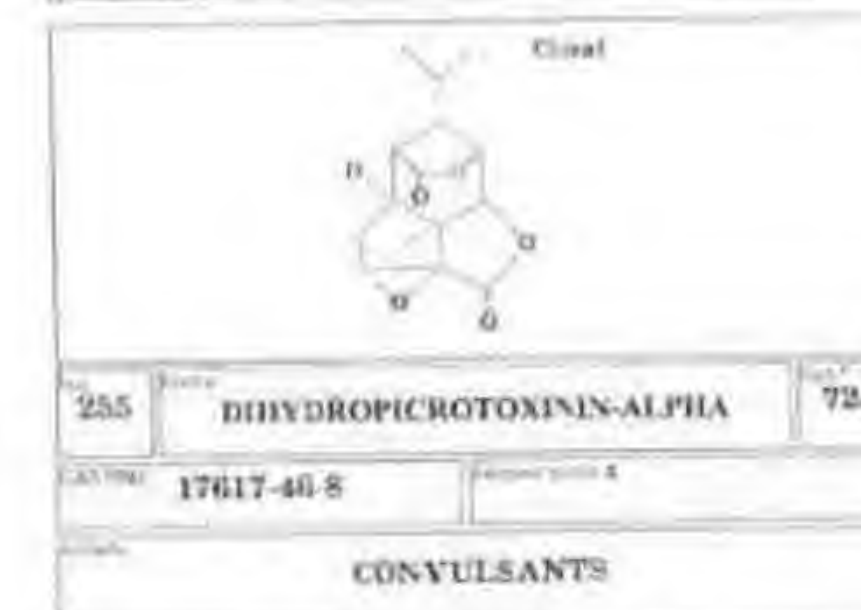
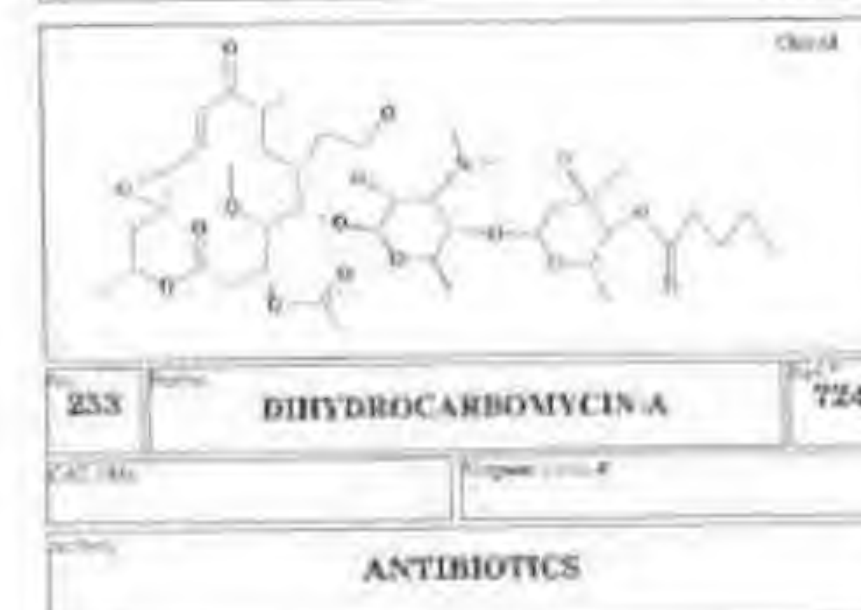
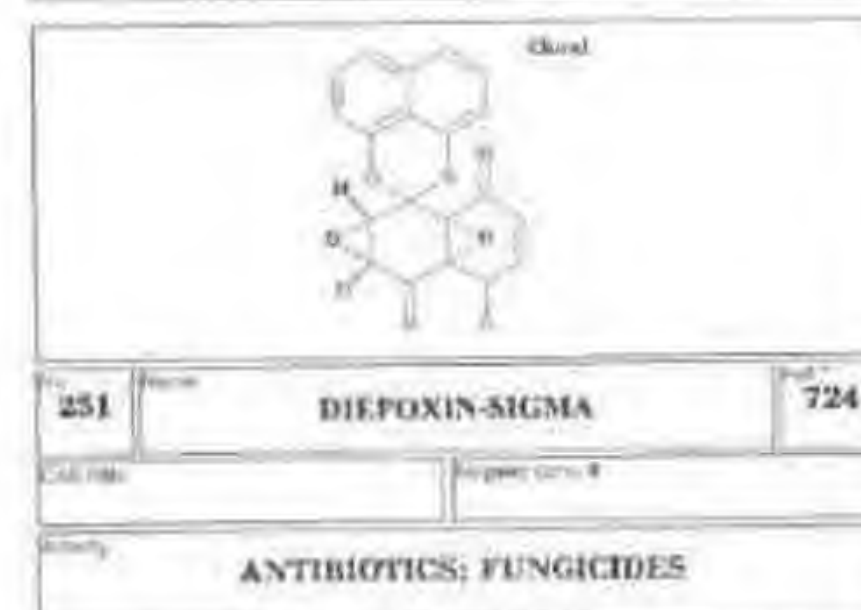
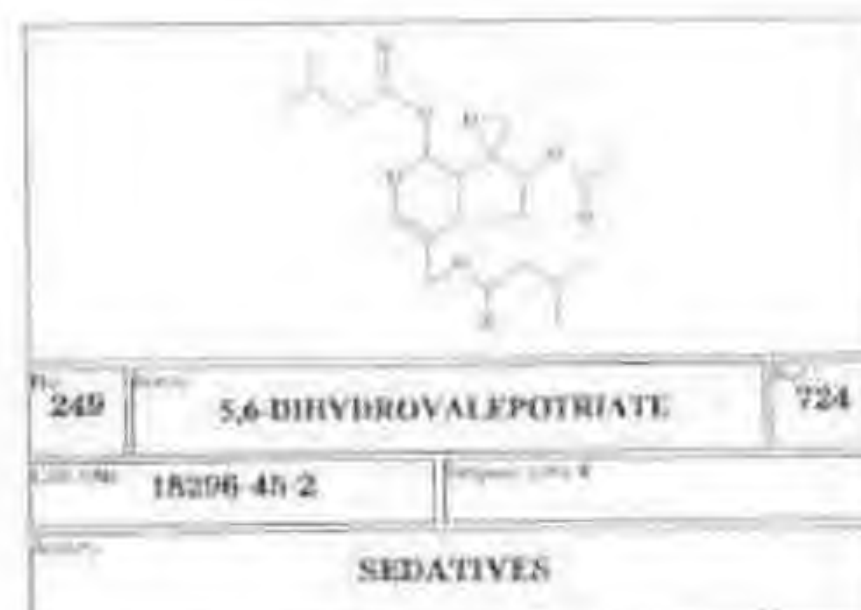


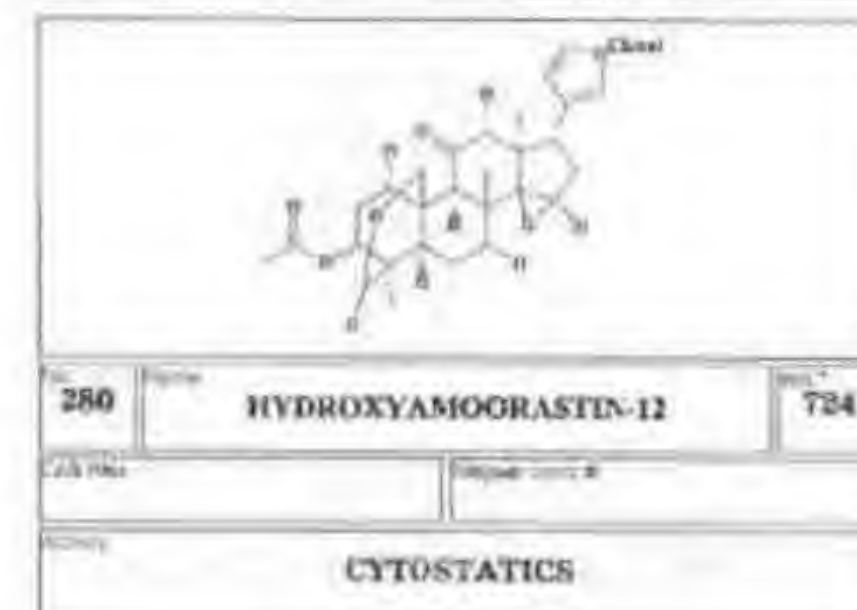
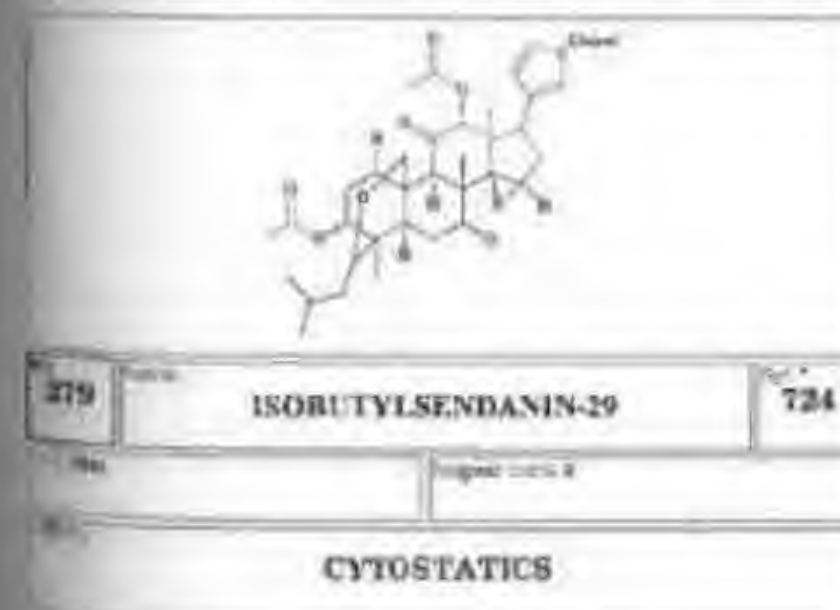
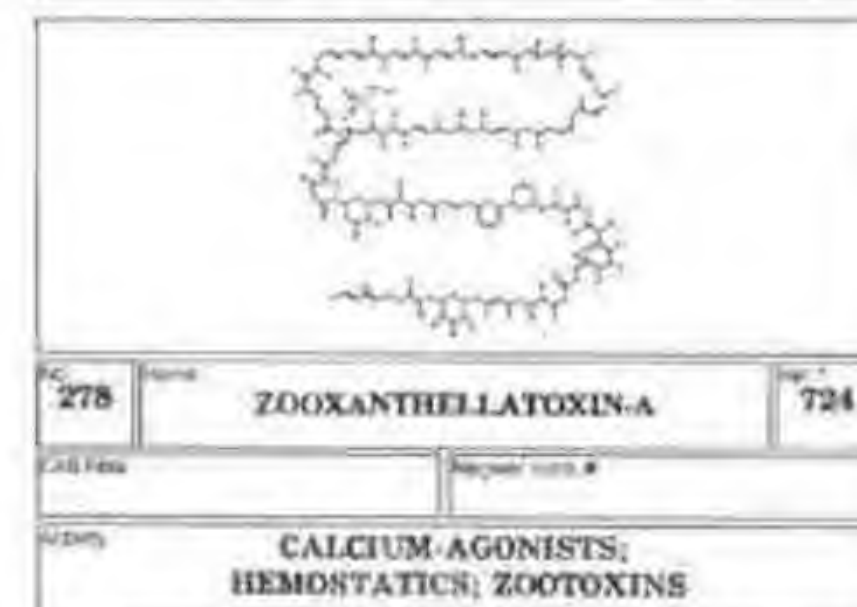
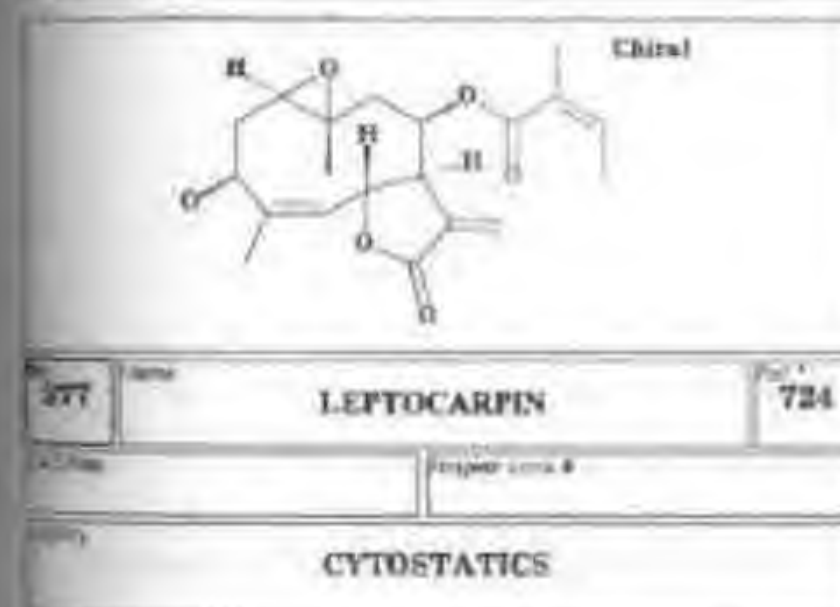
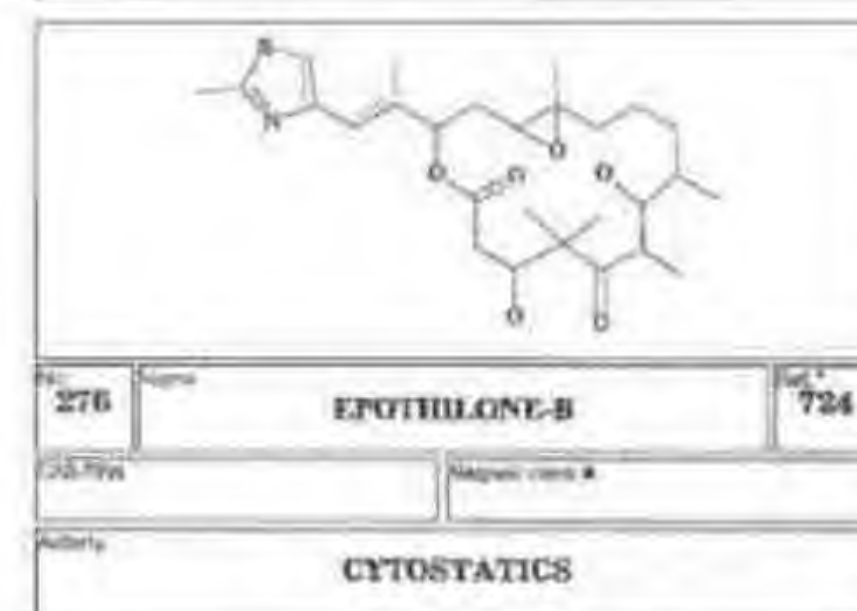
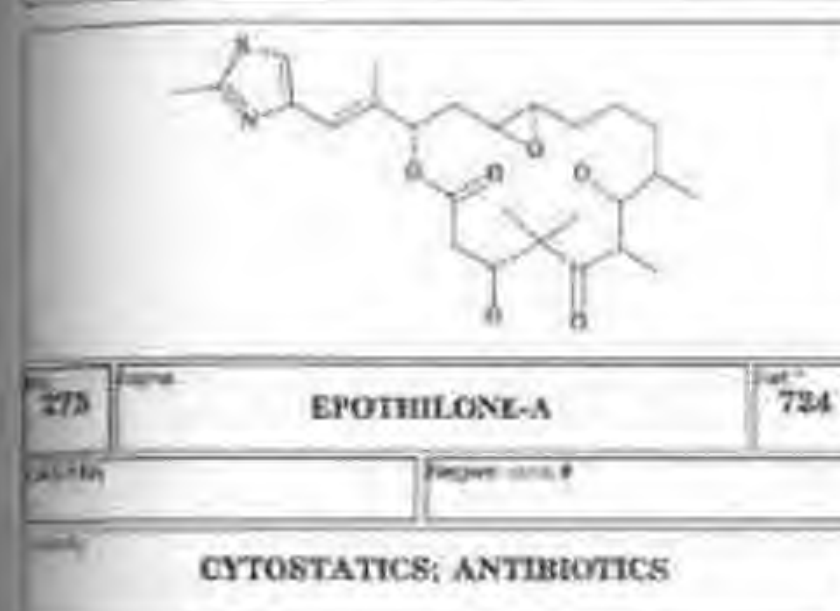
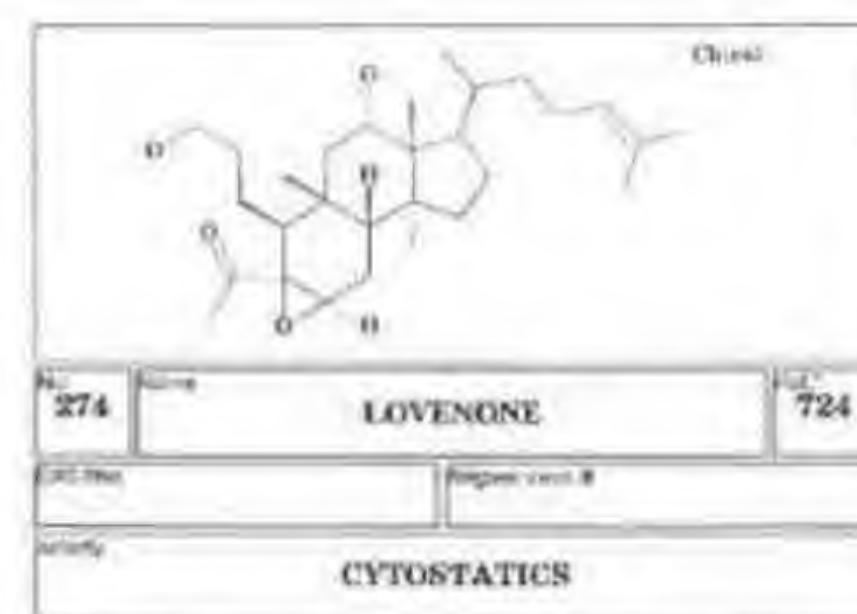
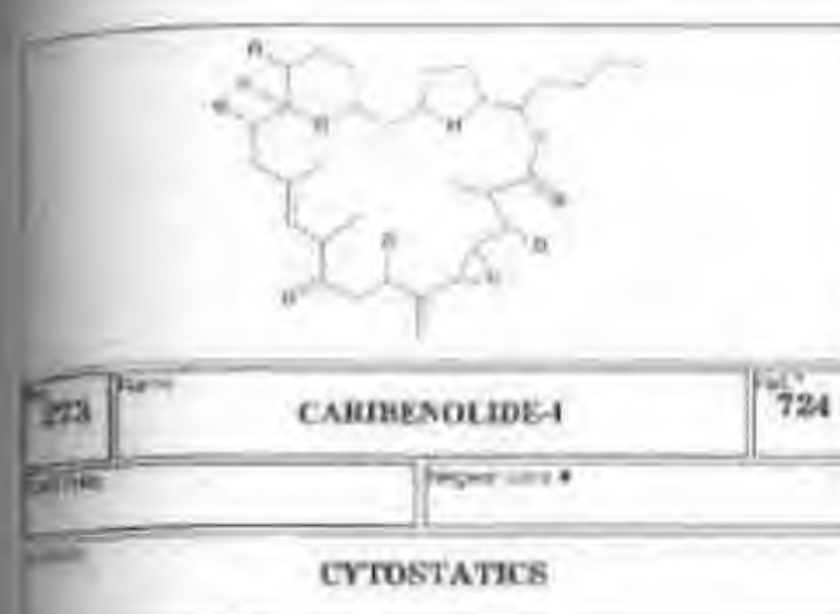
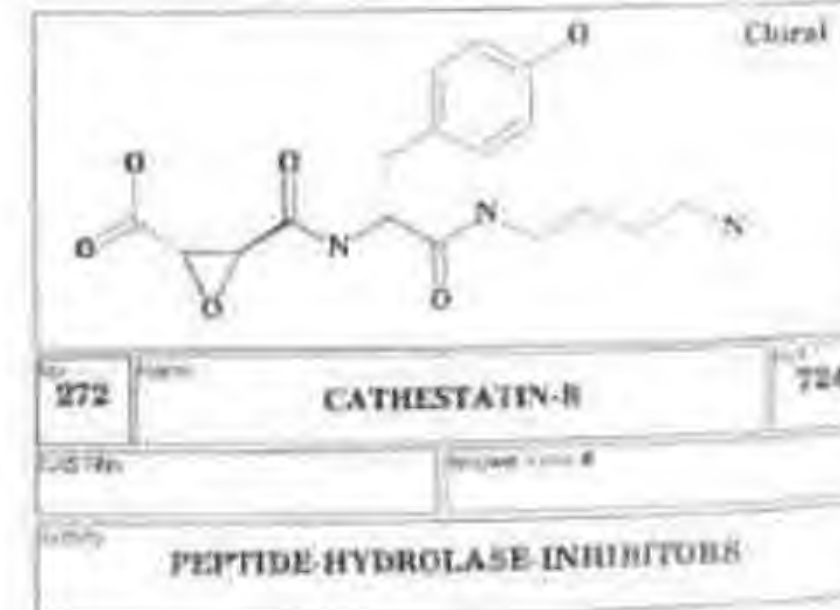
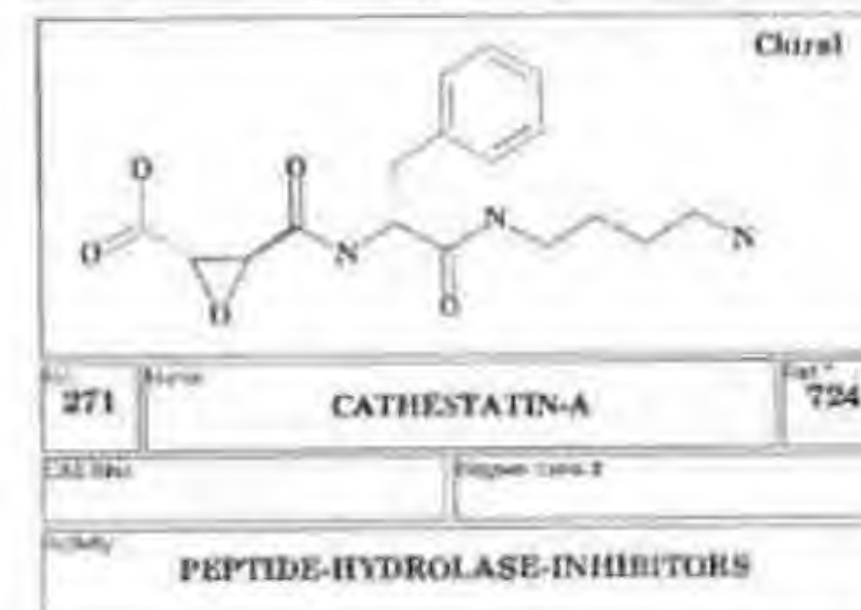
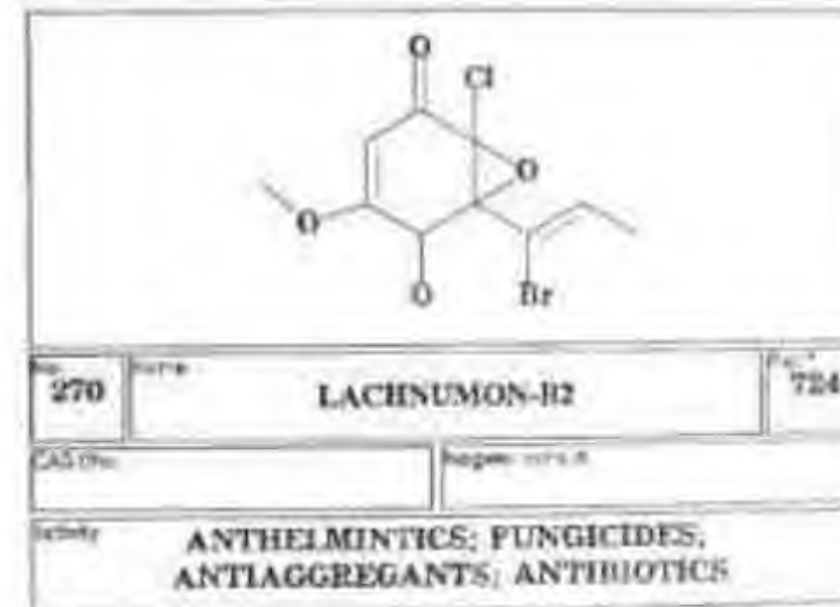
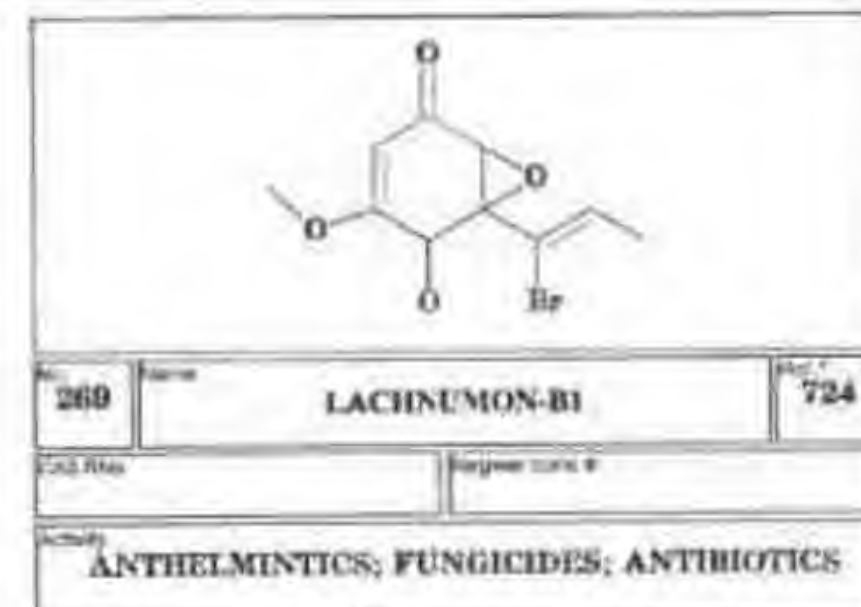
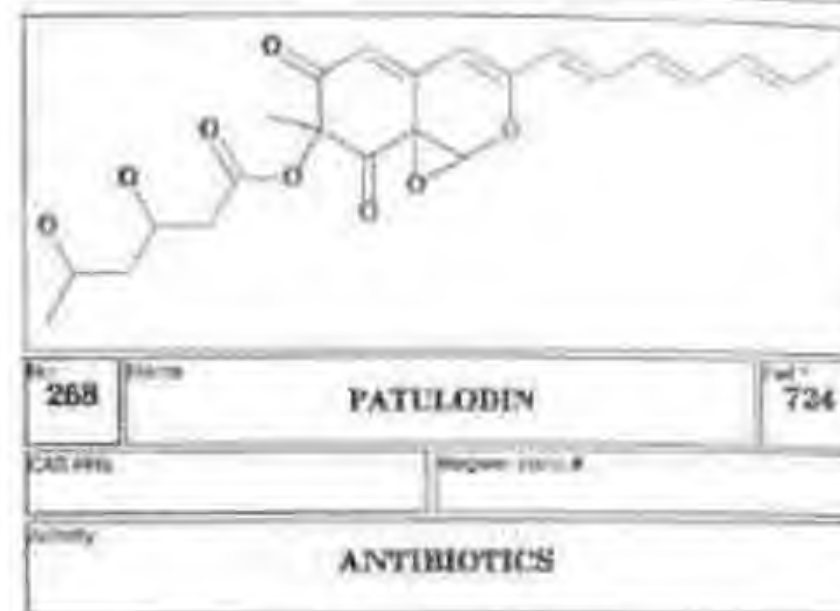
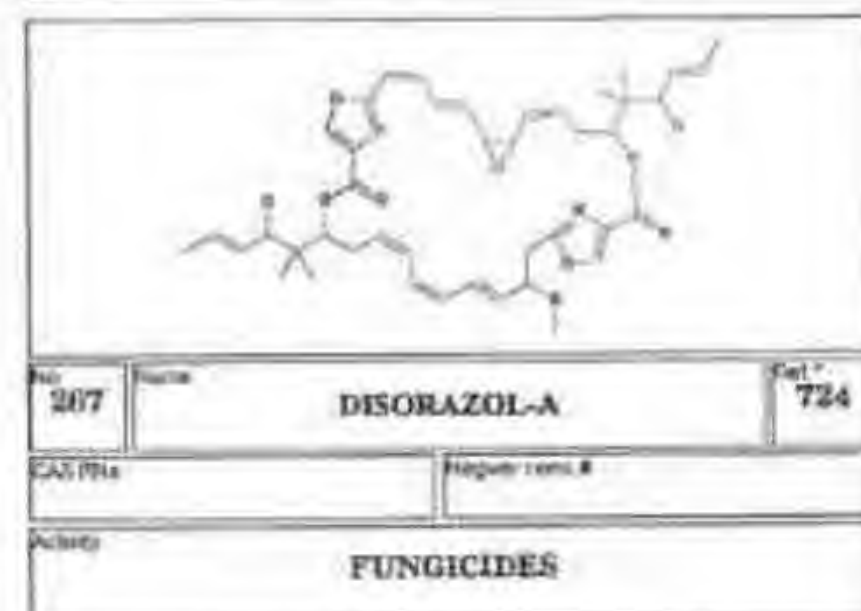
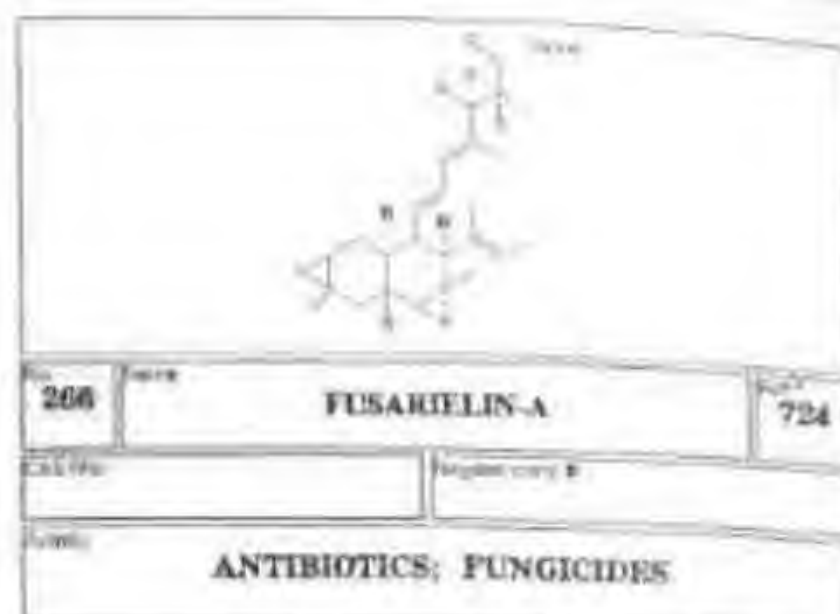
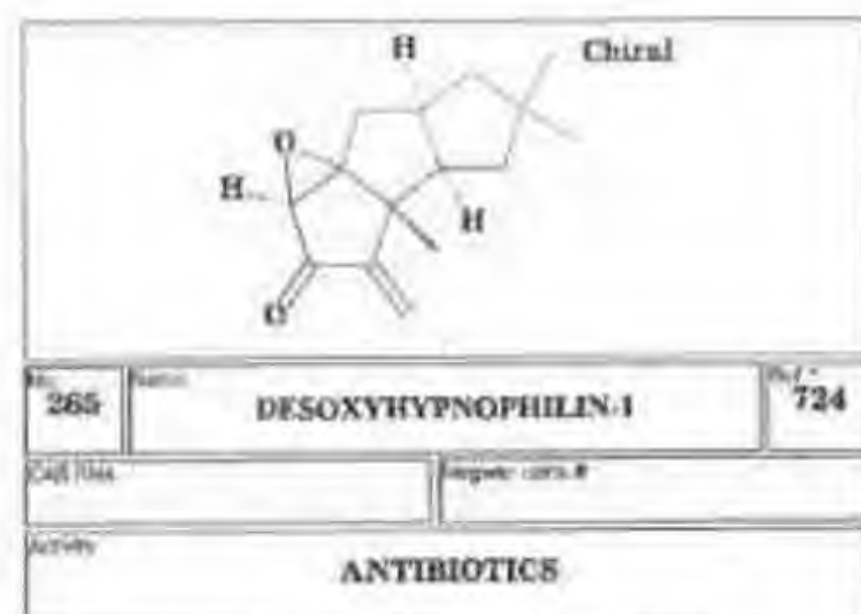


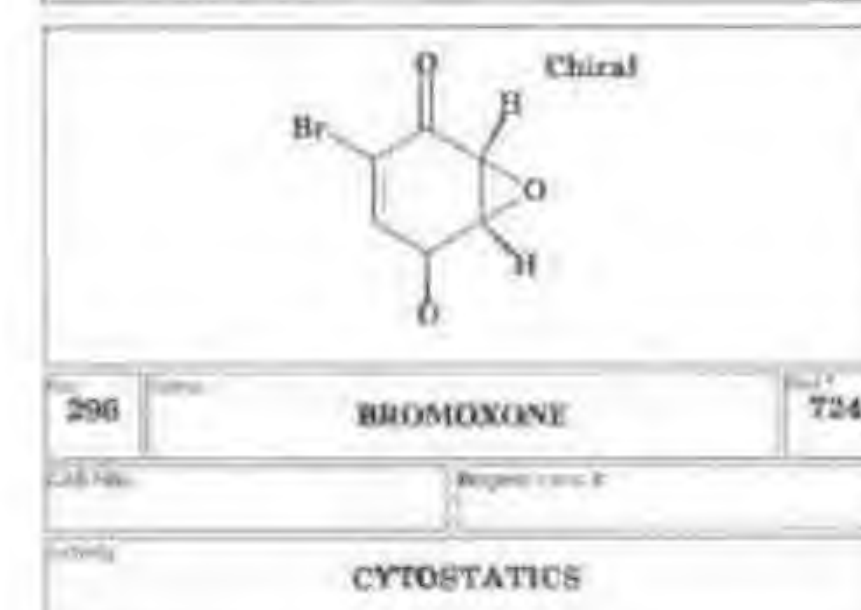
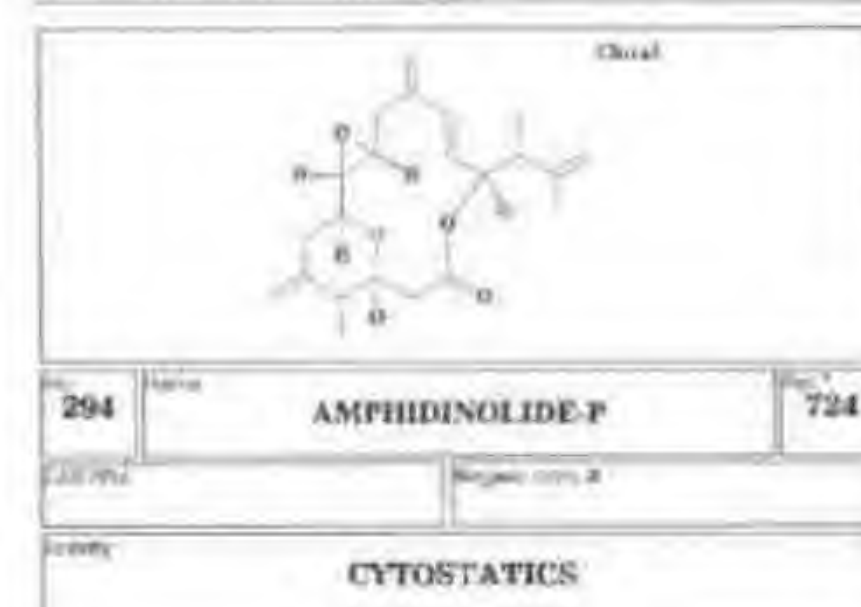
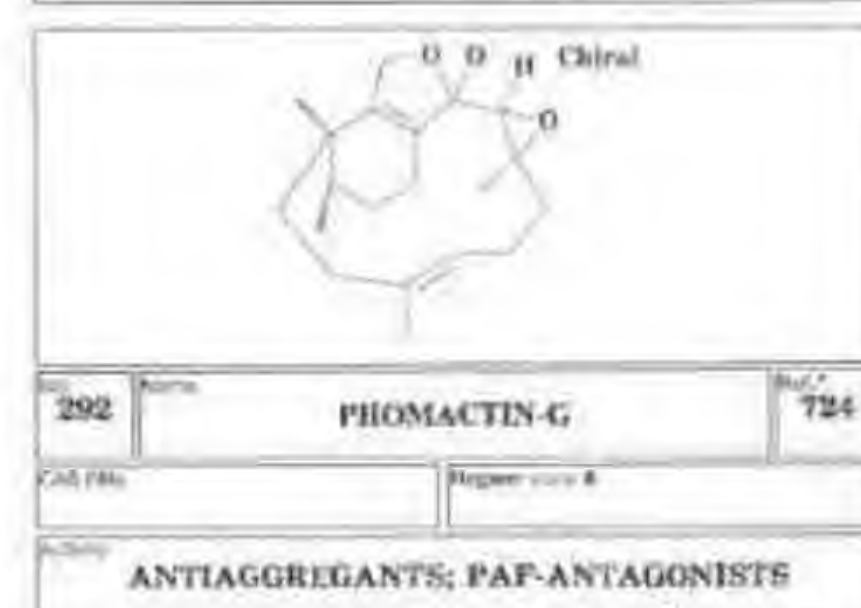
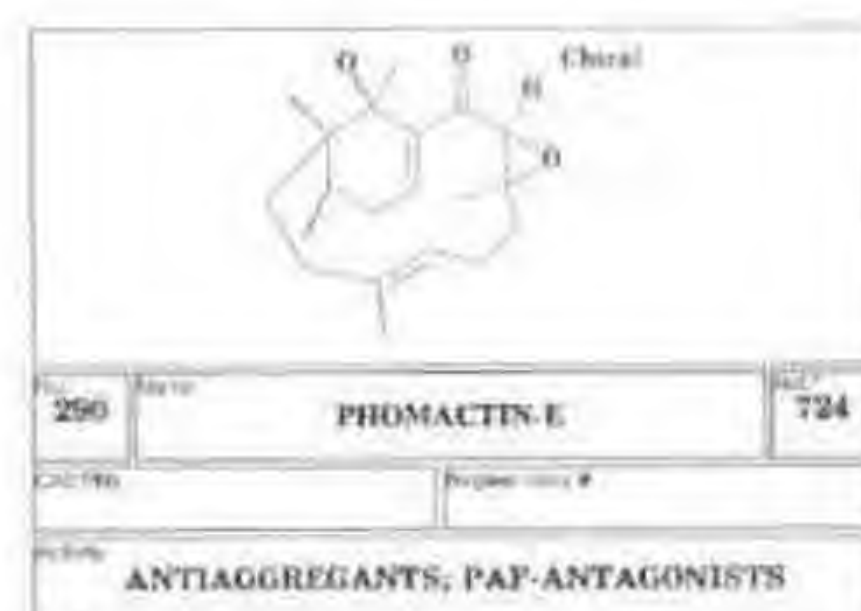
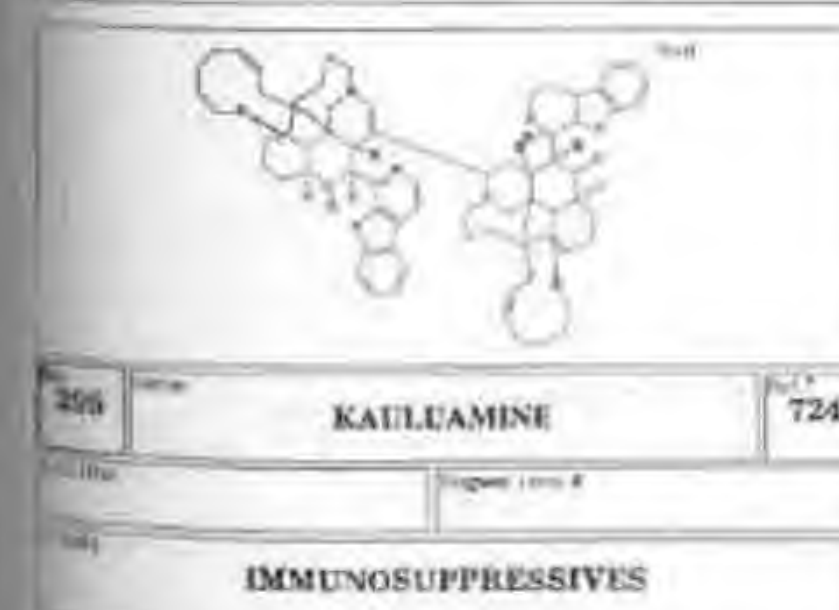
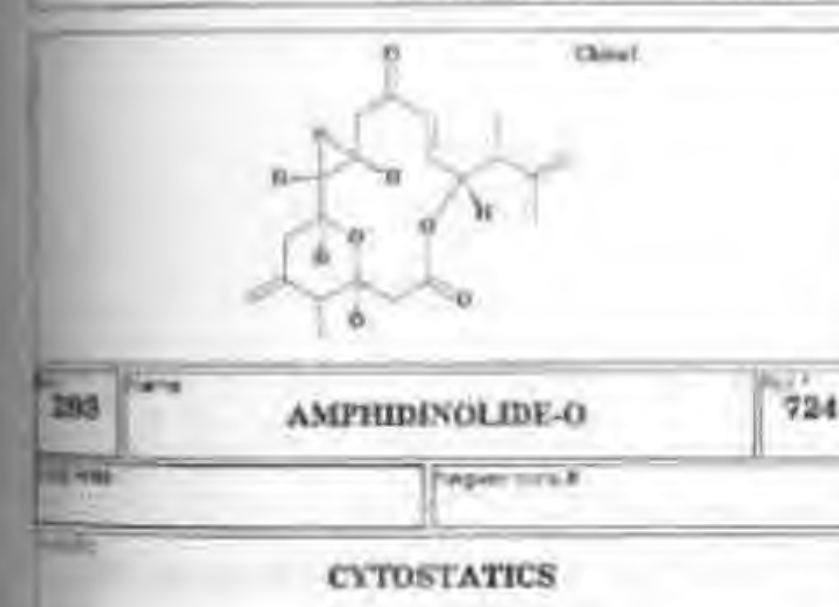
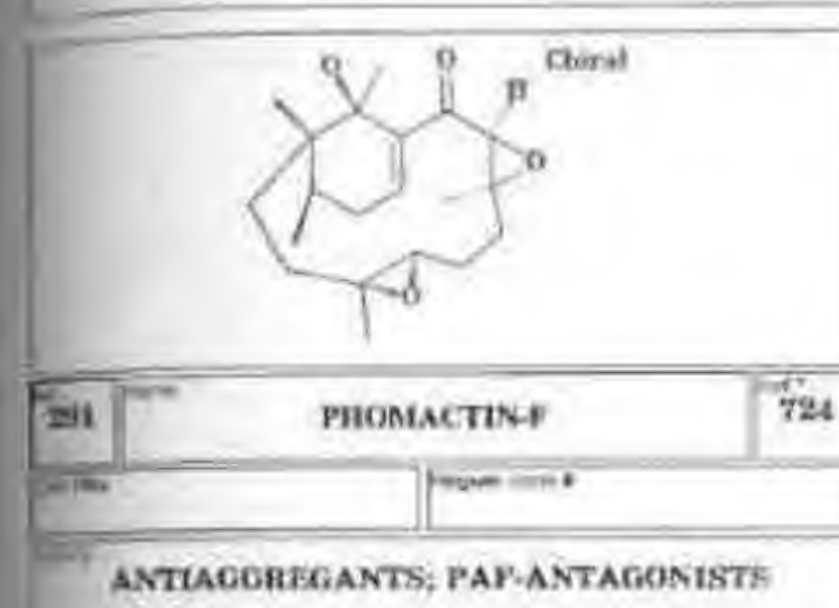
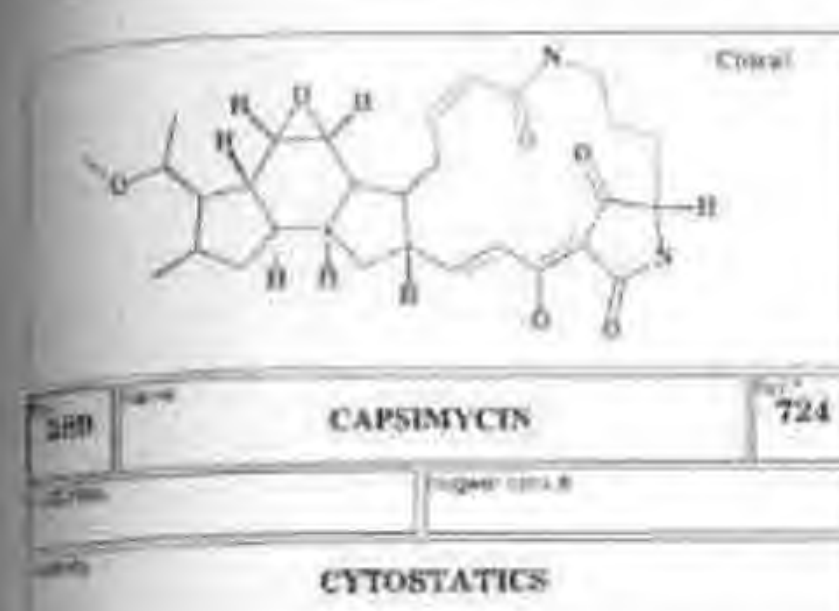
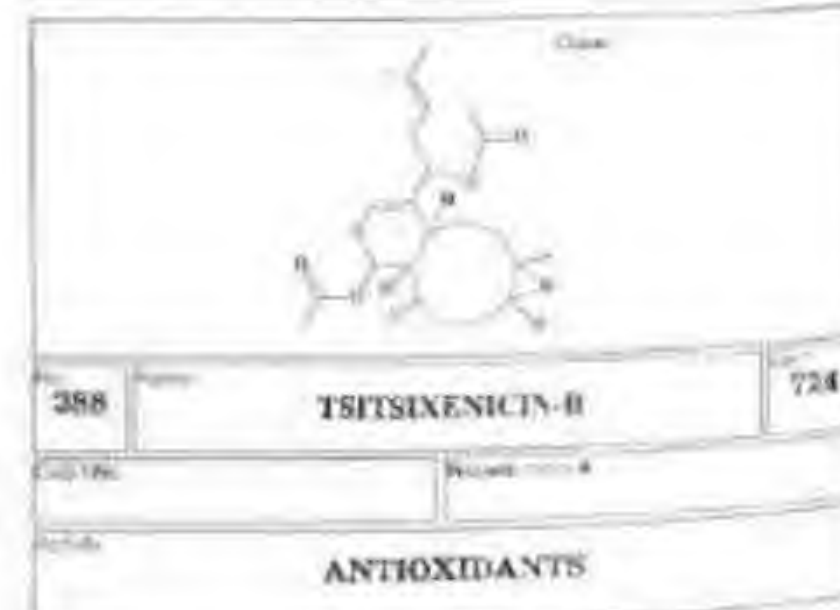
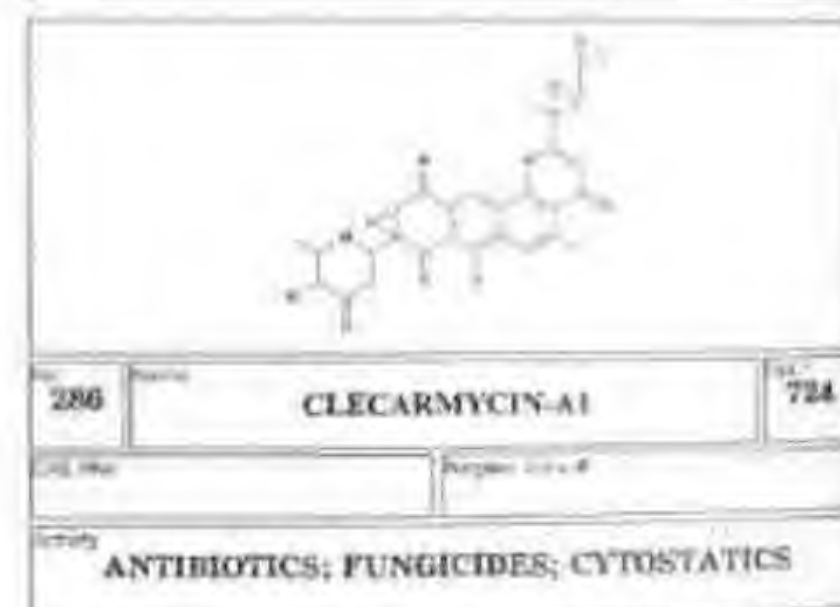
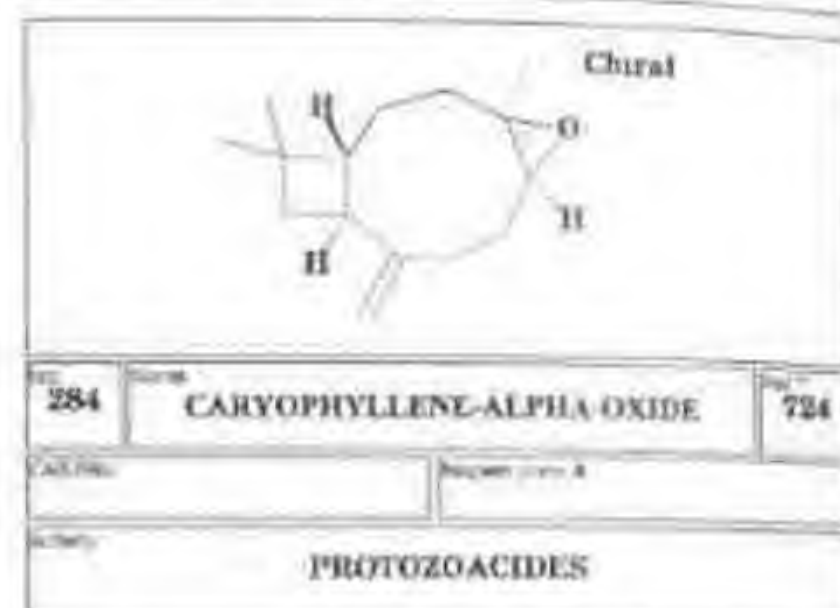
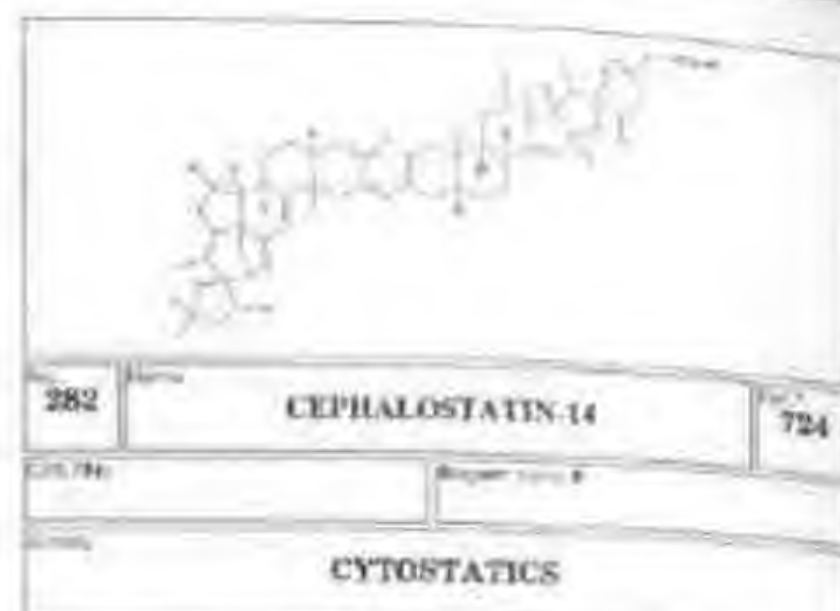
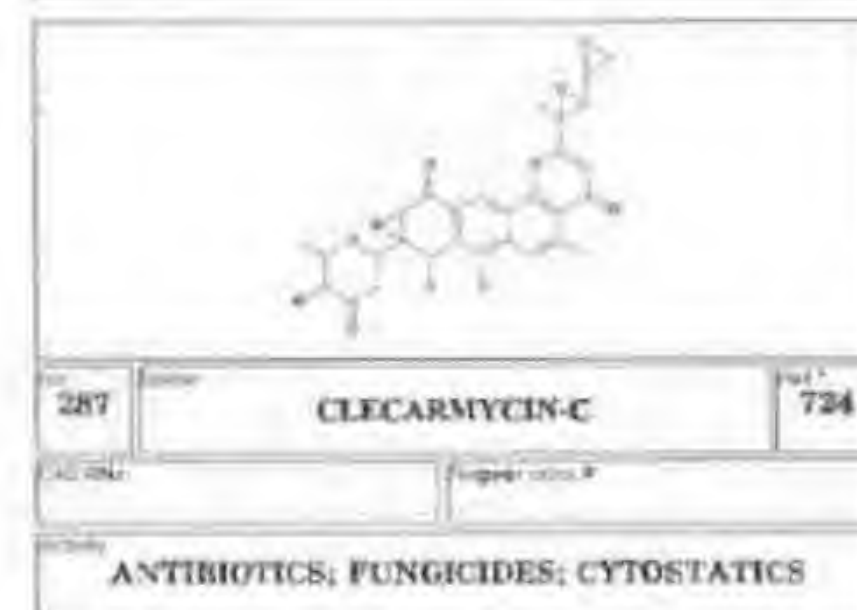
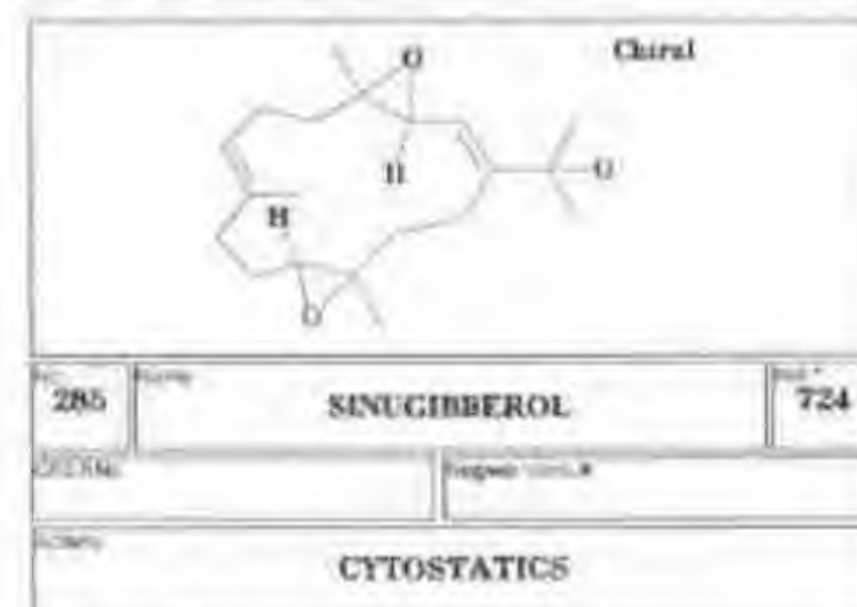
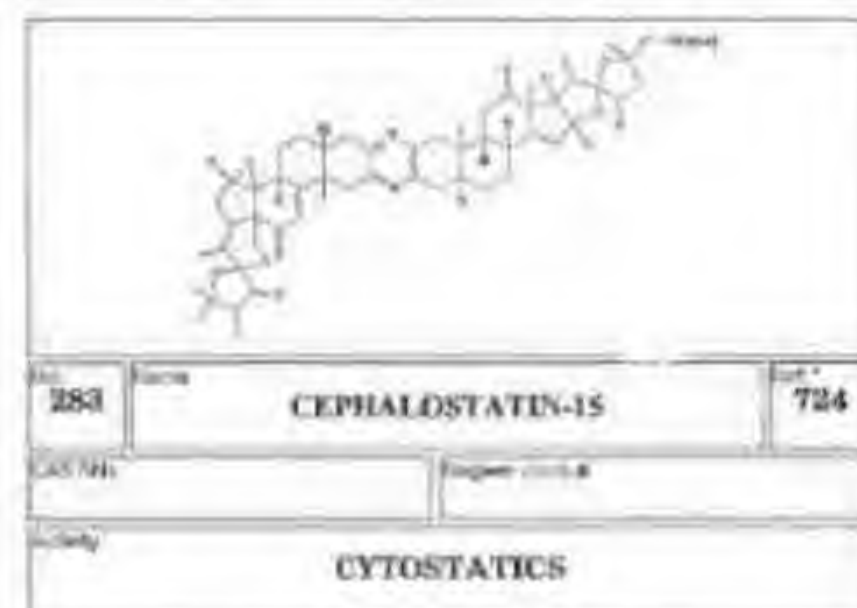
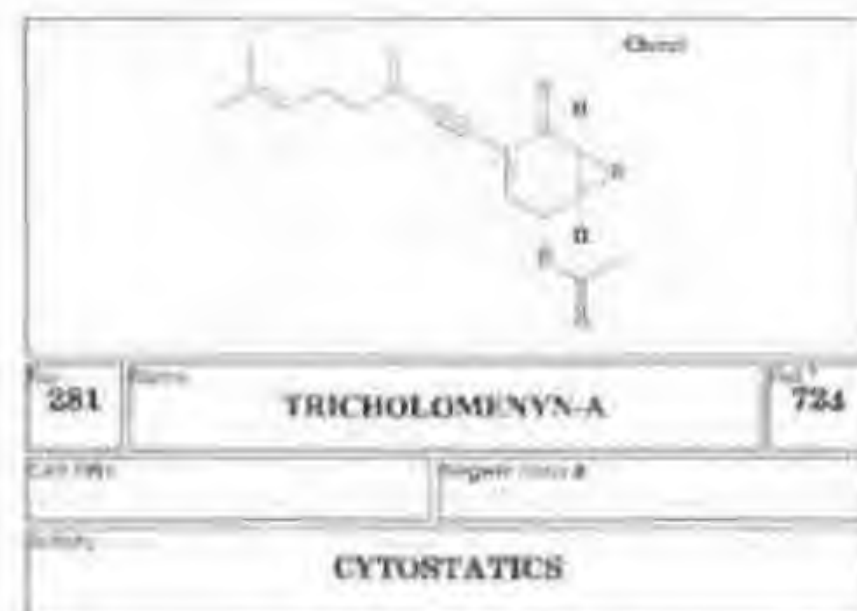


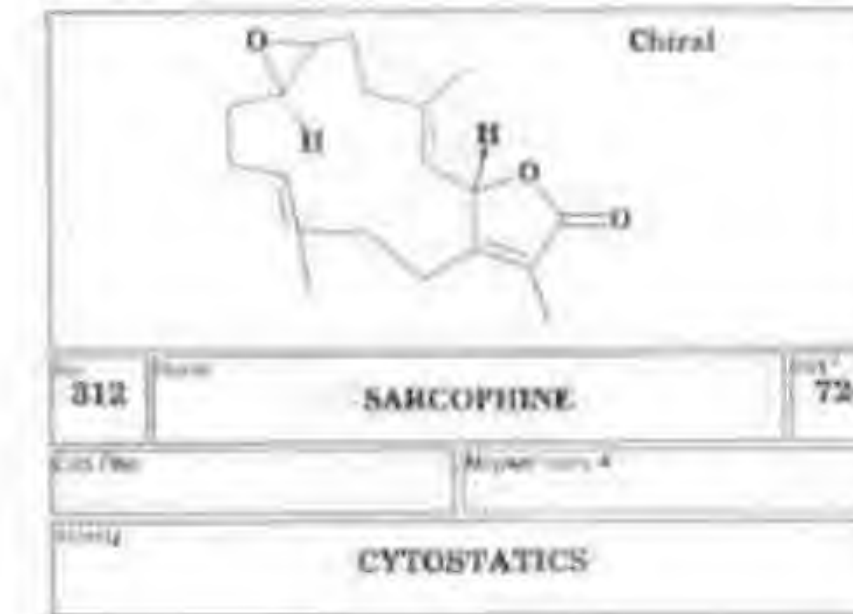
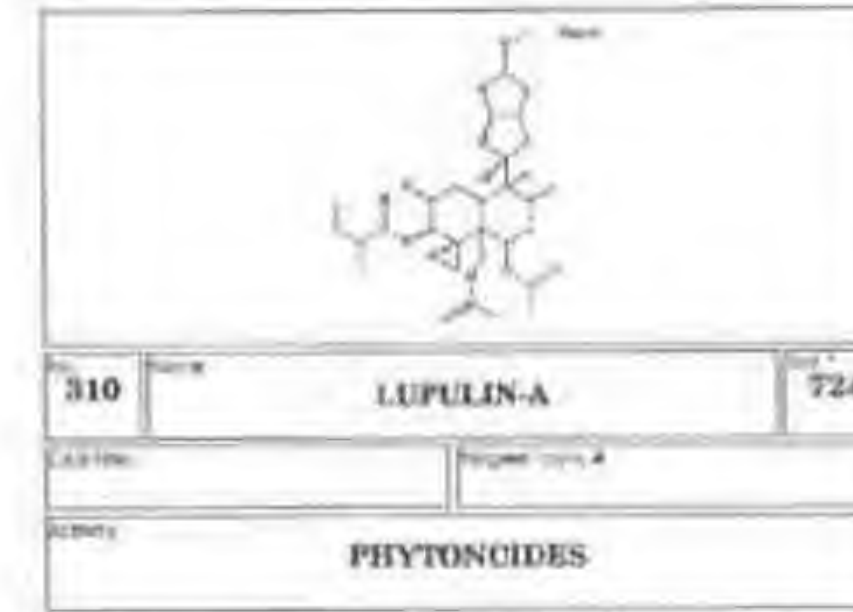
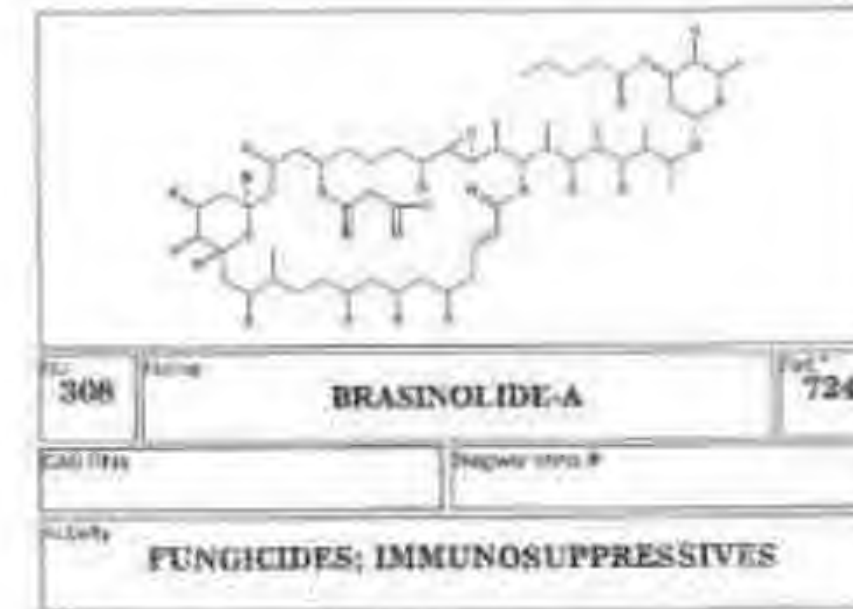
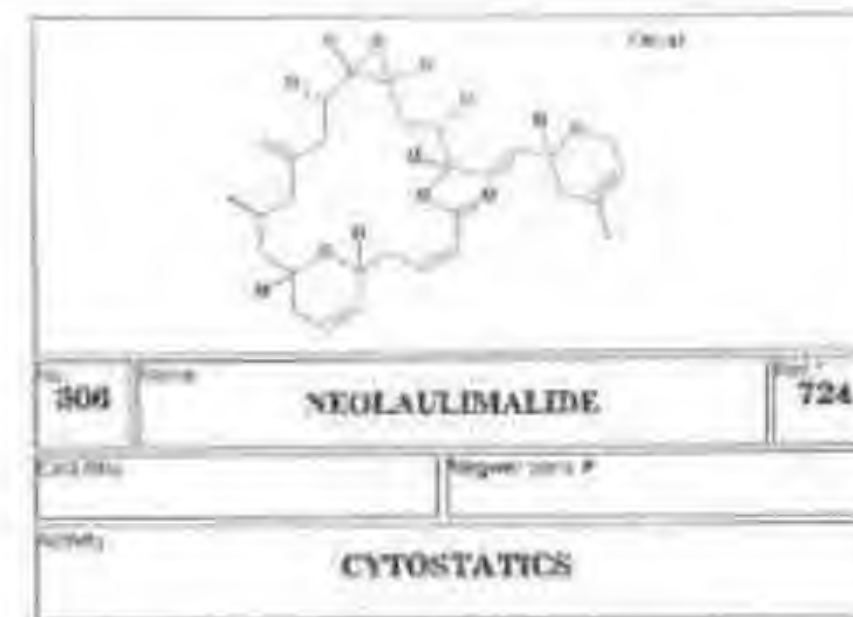
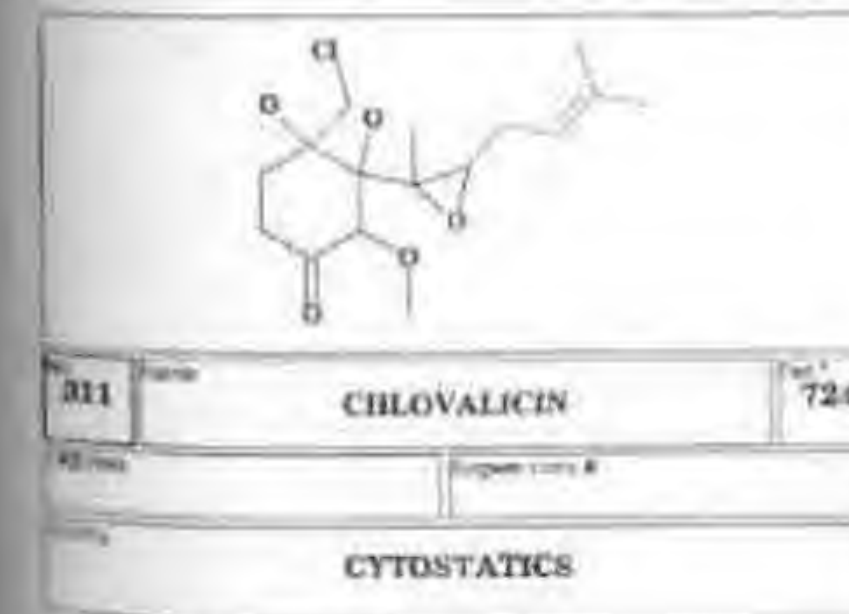
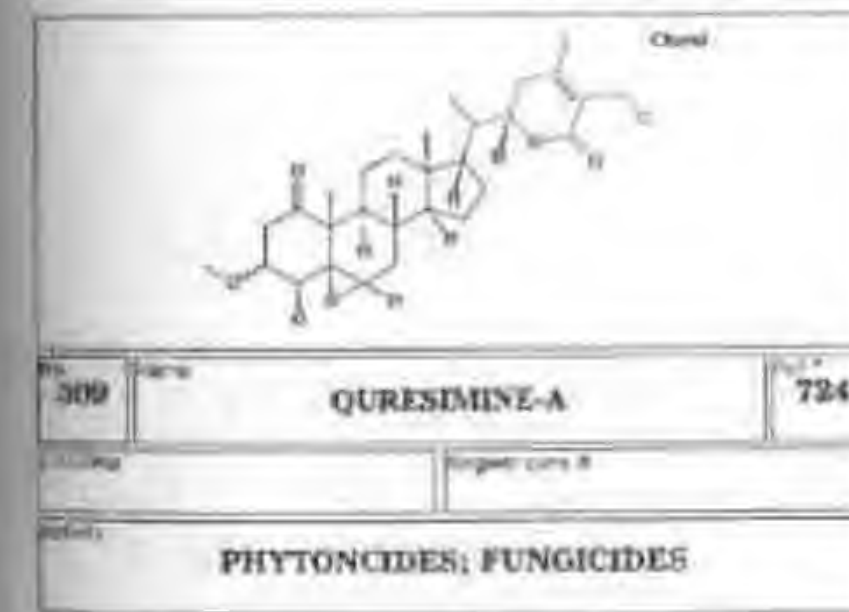
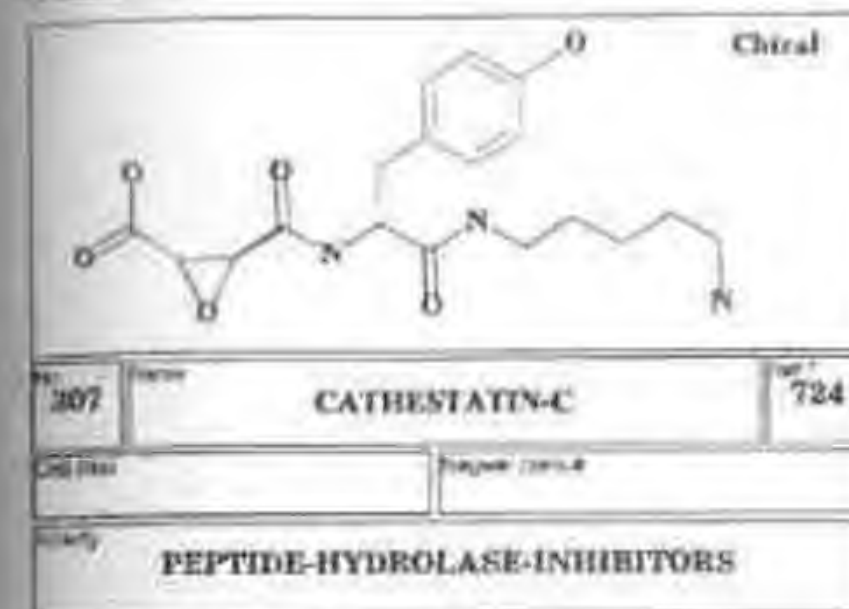
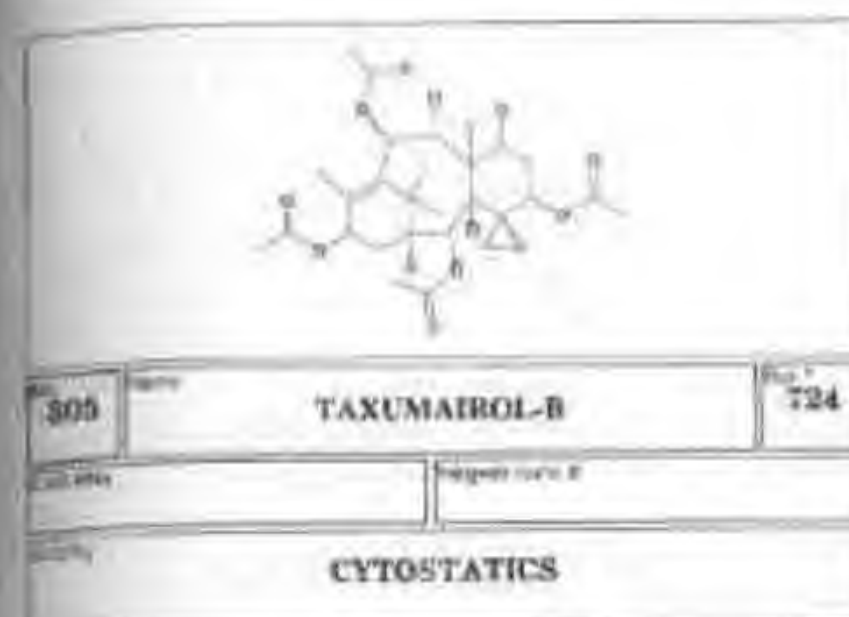
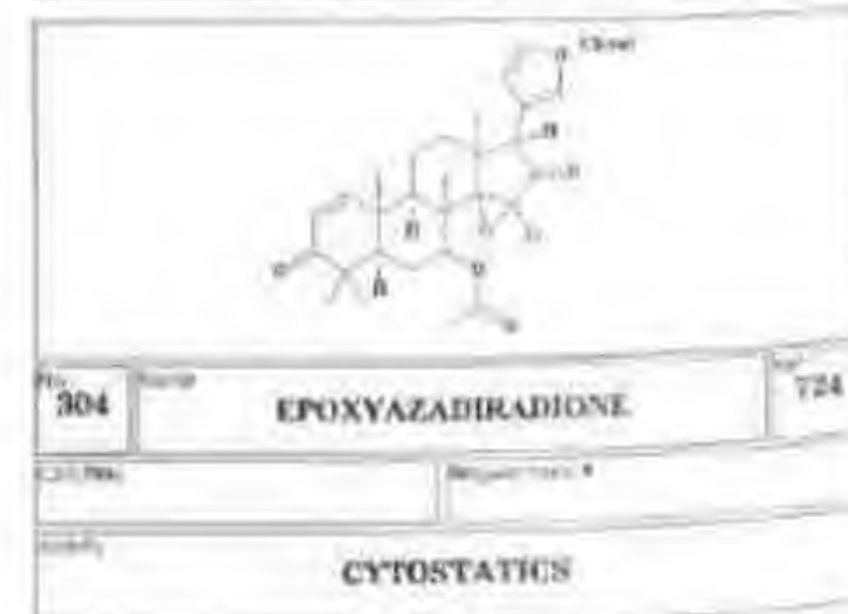
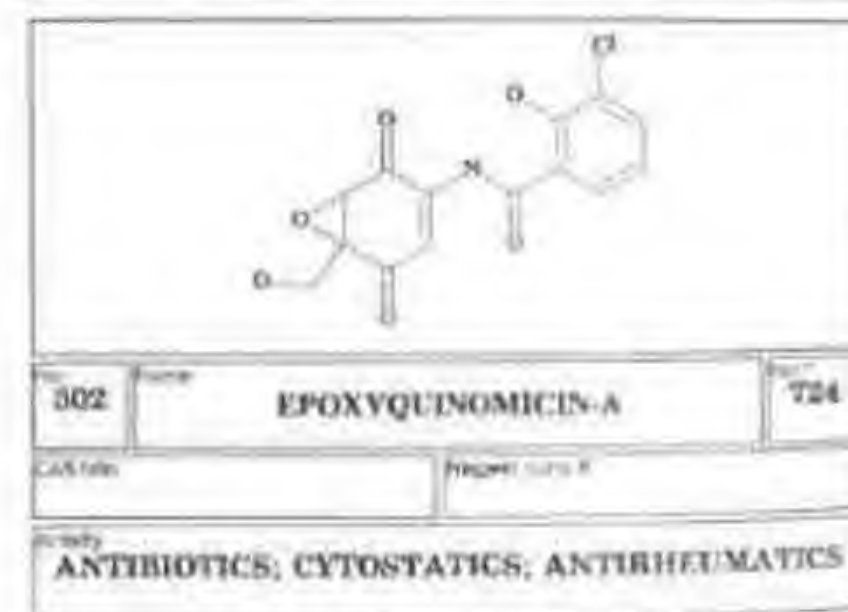
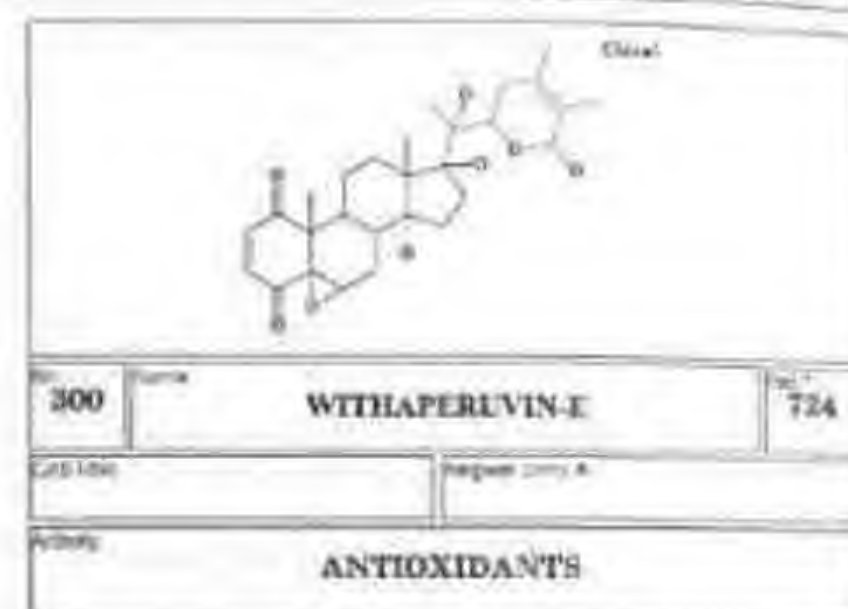
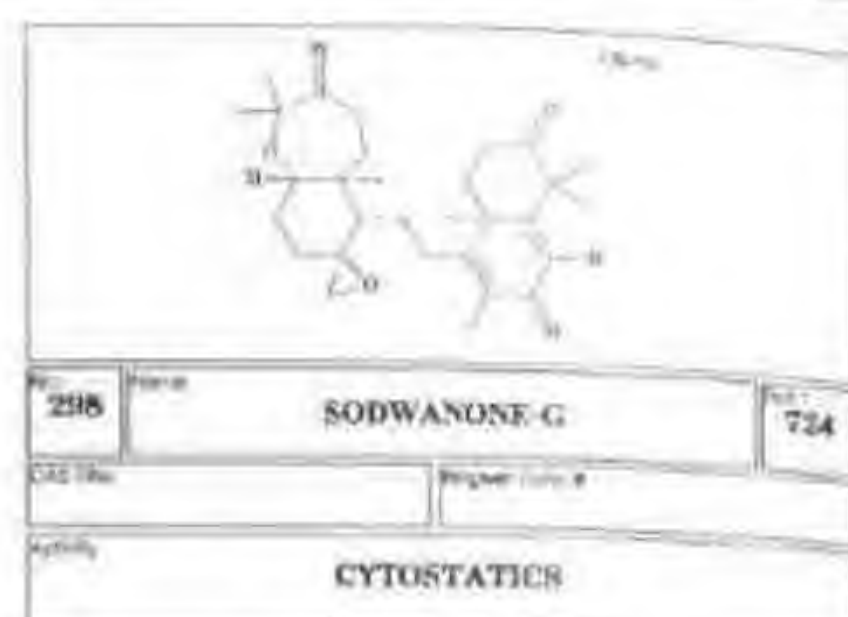
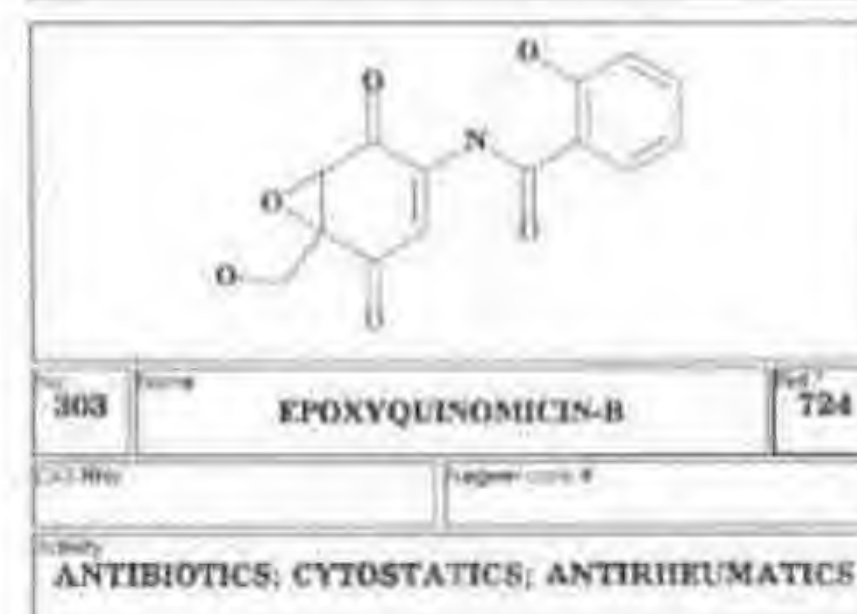
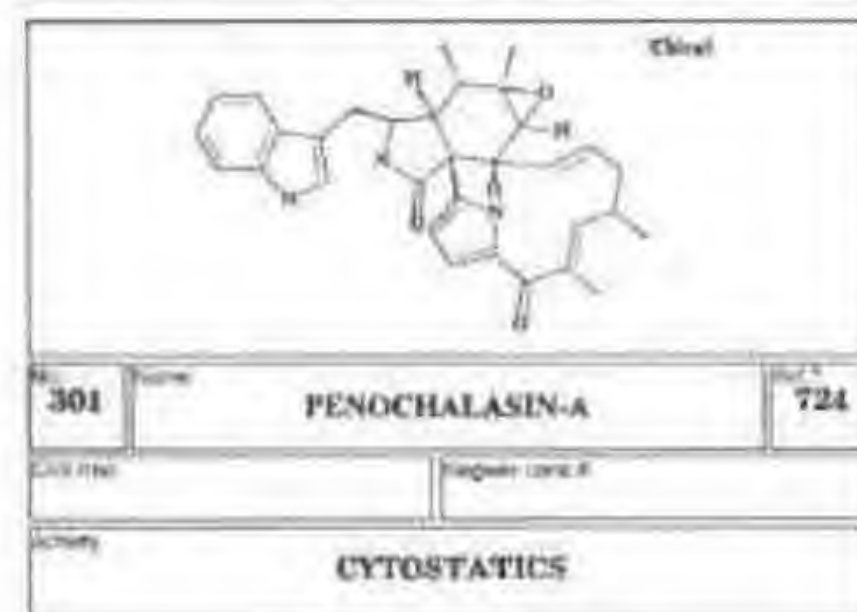
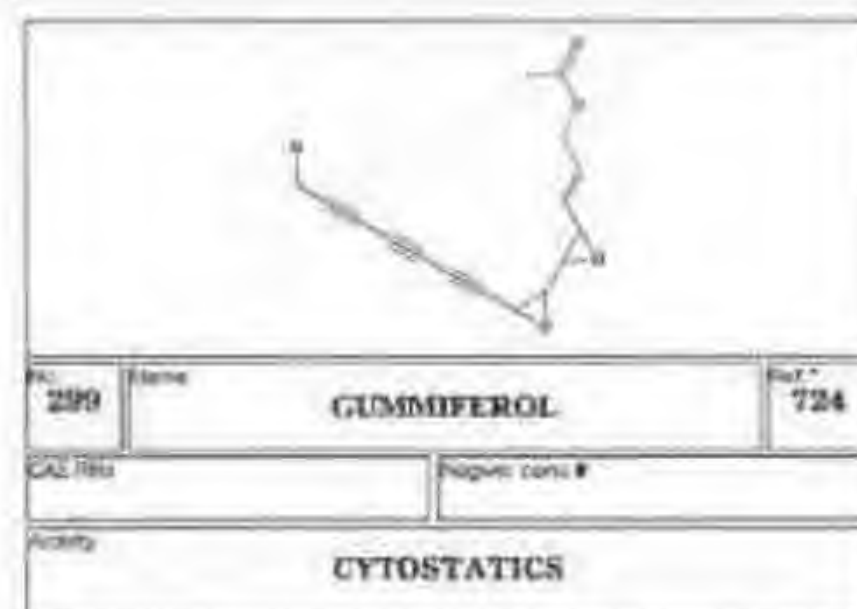
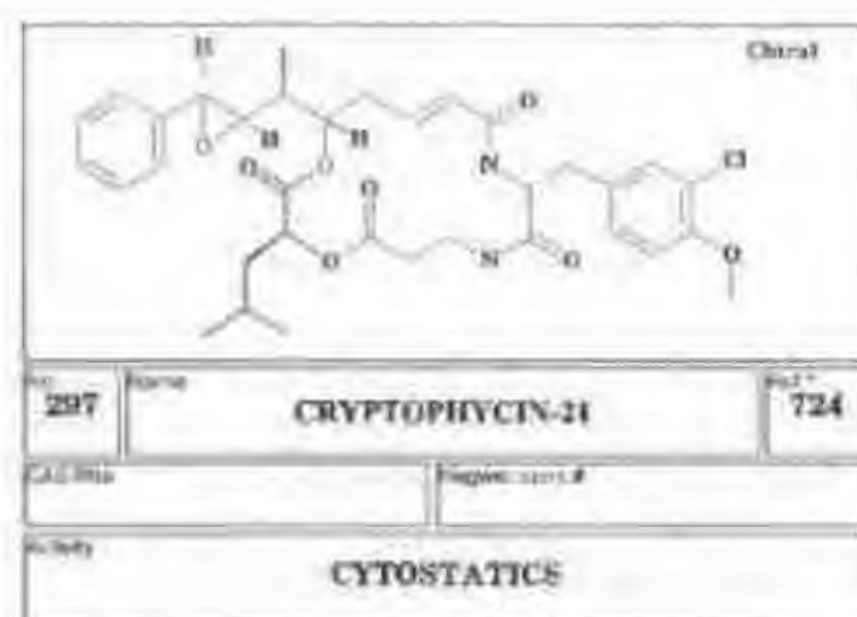


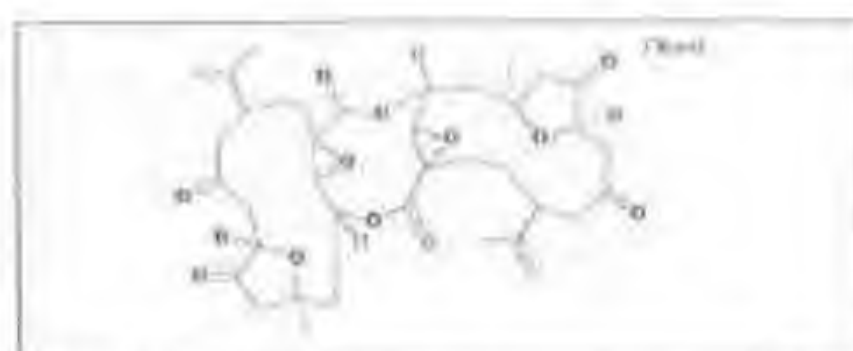




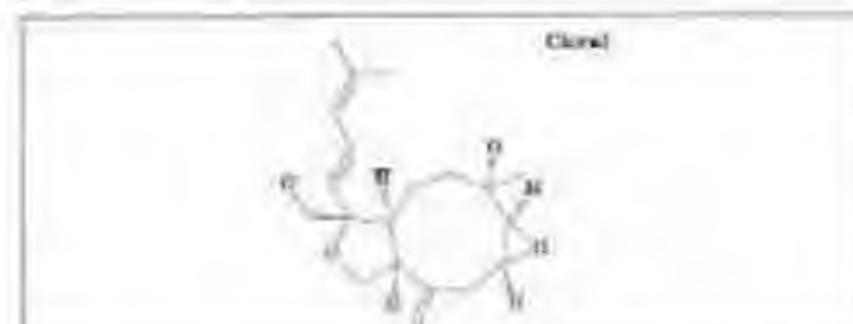




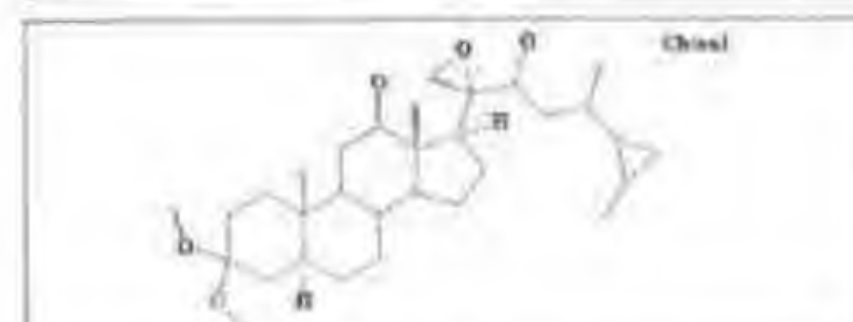




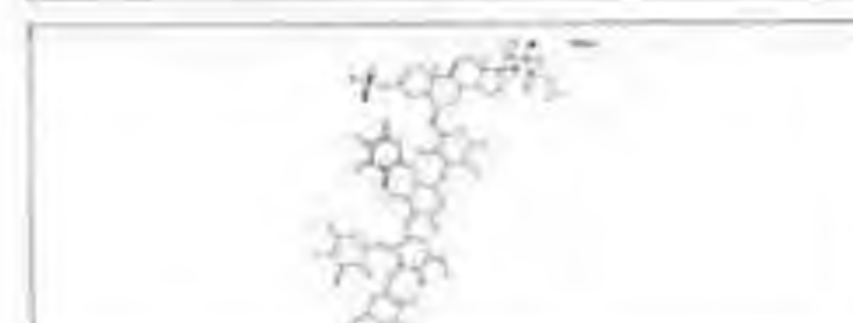
313	Сингидин	724
Синонимы:	Регистр: 000-0-0	
Активность:	CYTOSTATICS	



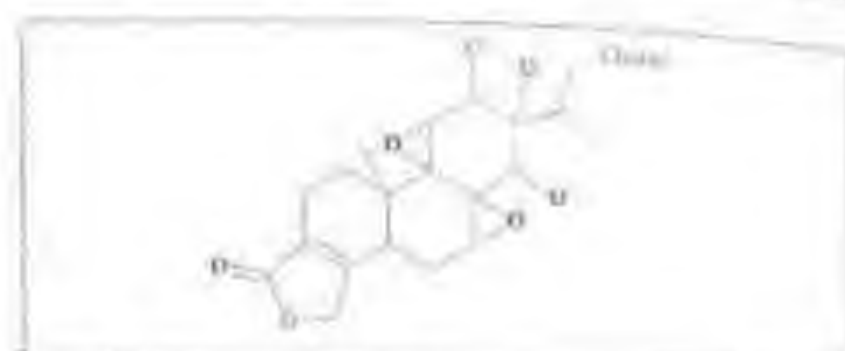
315	Хенияэтер-С	724
Синонимы:	Регистр: 000-0-0	
Активность:	ANTISEPTICS	



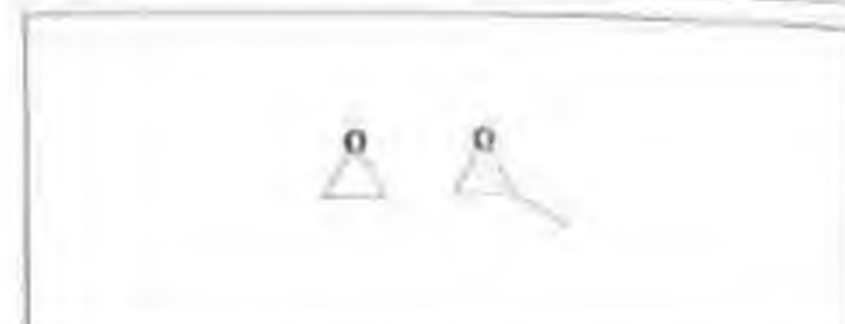
317	Арагустерокетал-А	724
Синонимы:	Регистр: 000-0-0	
Активность:	CYTOSTATICS	



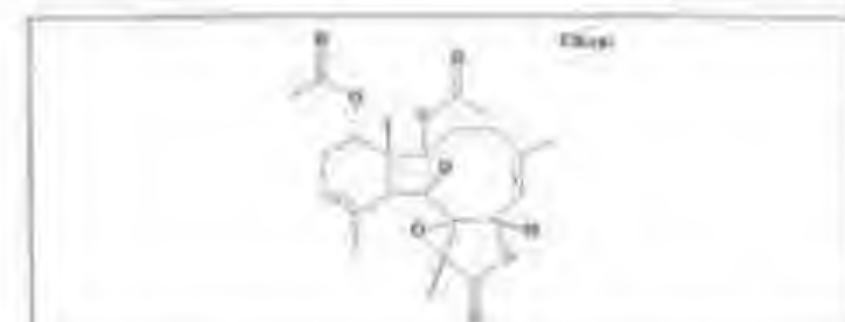
319	Антарктикосид-С	724
Синонимы:	Регистр: 000-0-0	
Активность:	CYTOSTATICS	



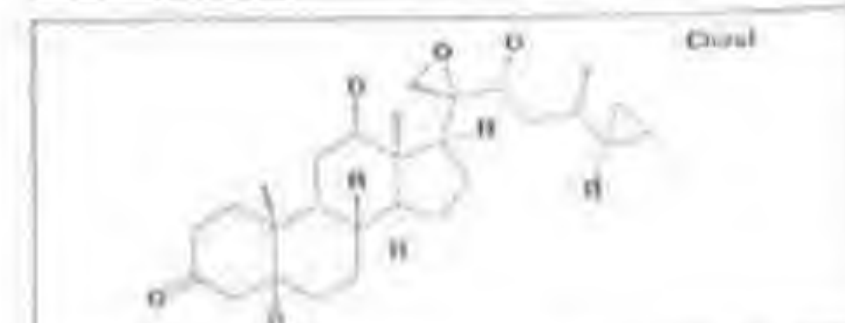
314	Трипхлоролид	724
Синонимы:	Регистр: 000-0-0	
Активность:	IMMUNOSUPPRESSIVES	



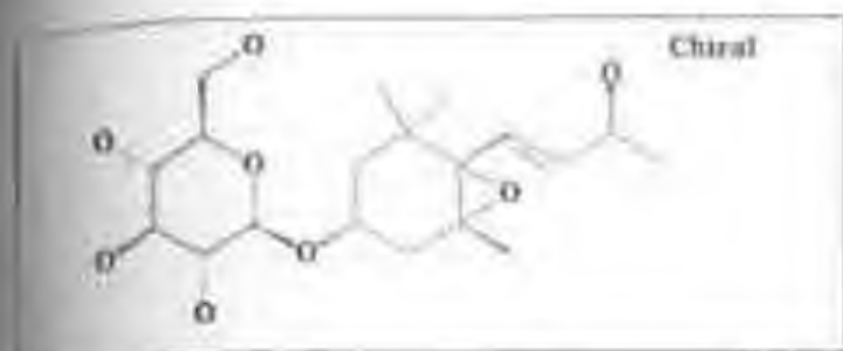
316	Синпероник-Ф108	724
Синонимы:	Регистр: 000-0-0	
Активность:	SURFACTANTS	



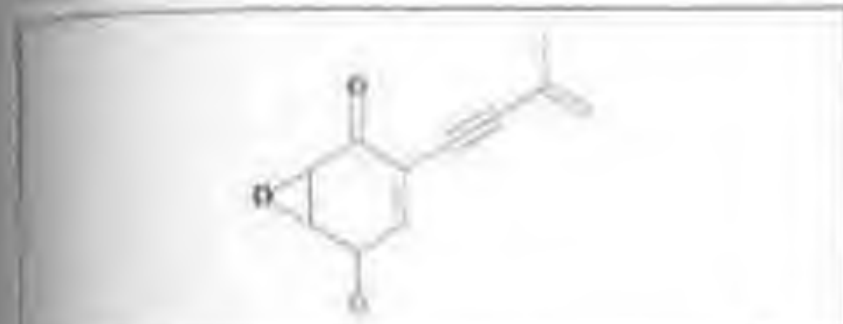
318	Деацетилбиаркеолид-В-9	724
Синонимы:	Регистр: 000-0-0	
Активность:	CYTOSTATICS	



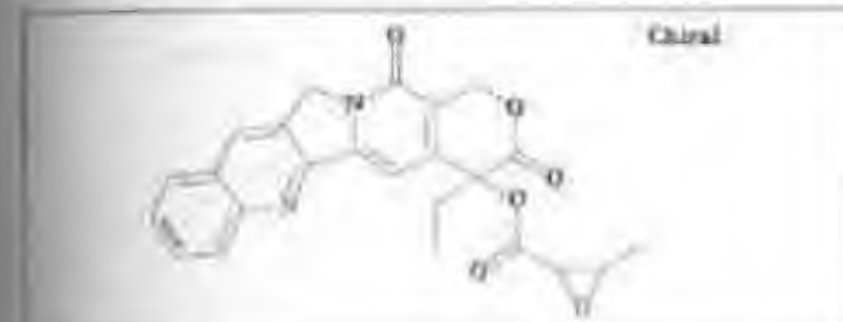
320	Эпиарагустерол-А-9	724
Синонимы:	Регистр: 000-0-0	
Активность:	CYTOSTATICS	



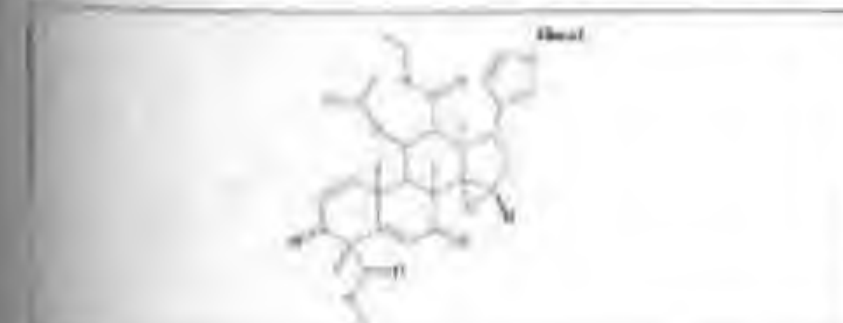
321	Корхоиносид-А	724
Синонимы:	Регистр: 000-0-0	
Активность:	ANTIHISTAMINES-H1	



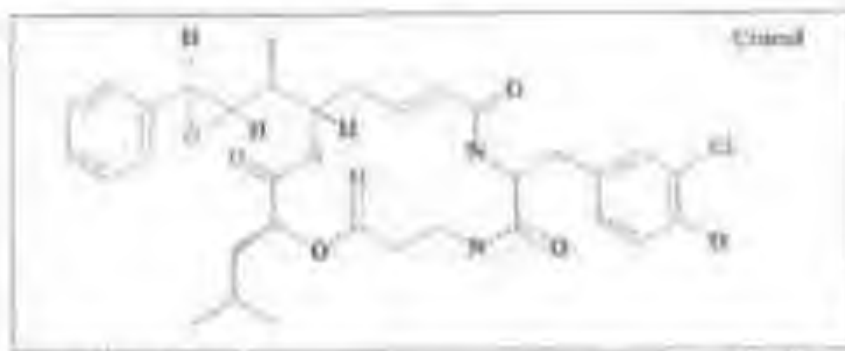
323	Харвейнон	724
Синонимы:	Регистр: 000-0-0	
Активность:	CYTOSTATICS	



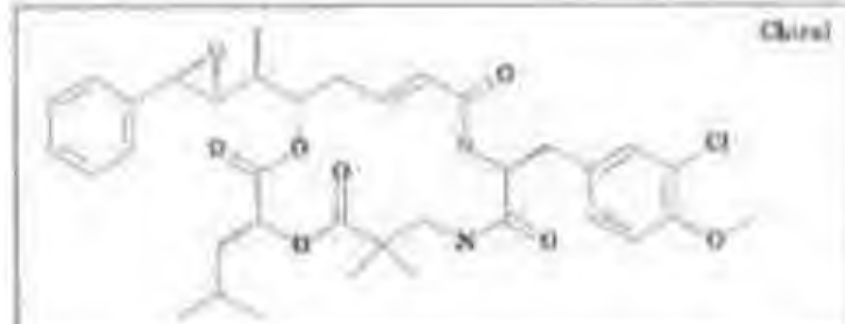
325	СЗ-107	724
Синонимы:	Регистр: 000-0-0	
Активность:	CYTOSTATICS; TRIAL PREP.	



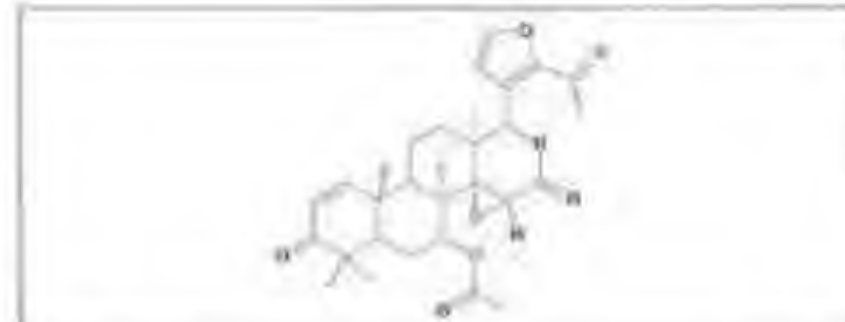
327	Хиртин	724
Синонимы:	Регистр: 000-0-0	
Активность:	PROTOZOACIDES	



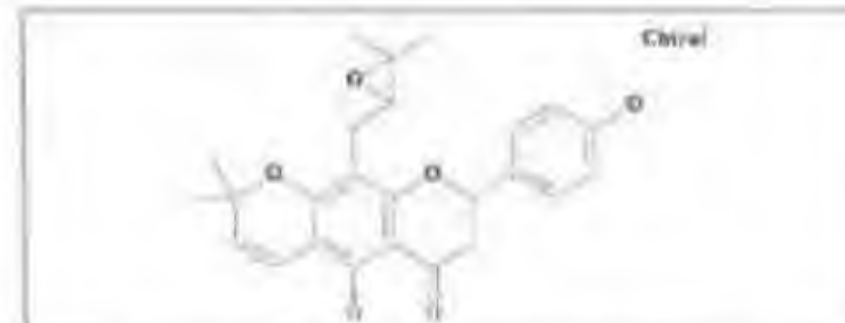
322	Криптофисин-176	724
Синонимы:	Регистр: 000-0-0	
Активность:	CYTOSTATICS	



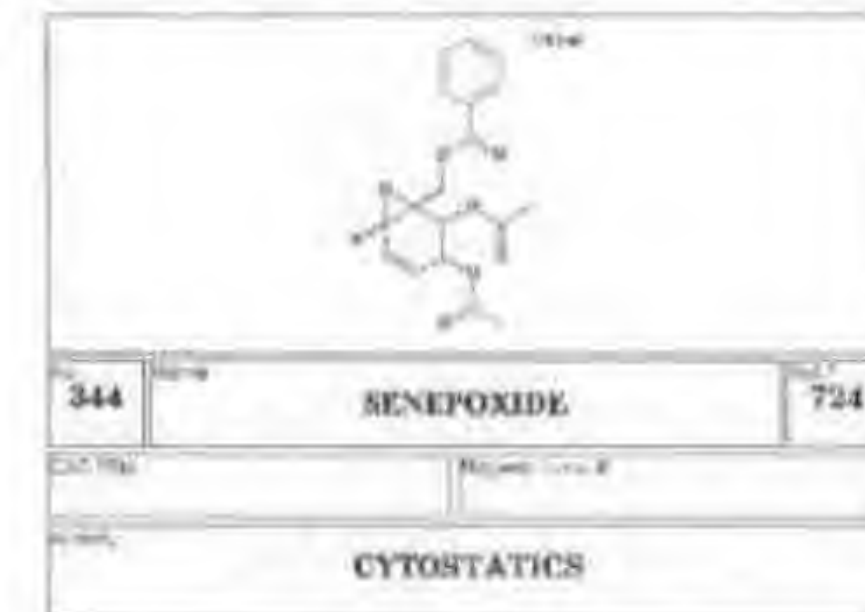
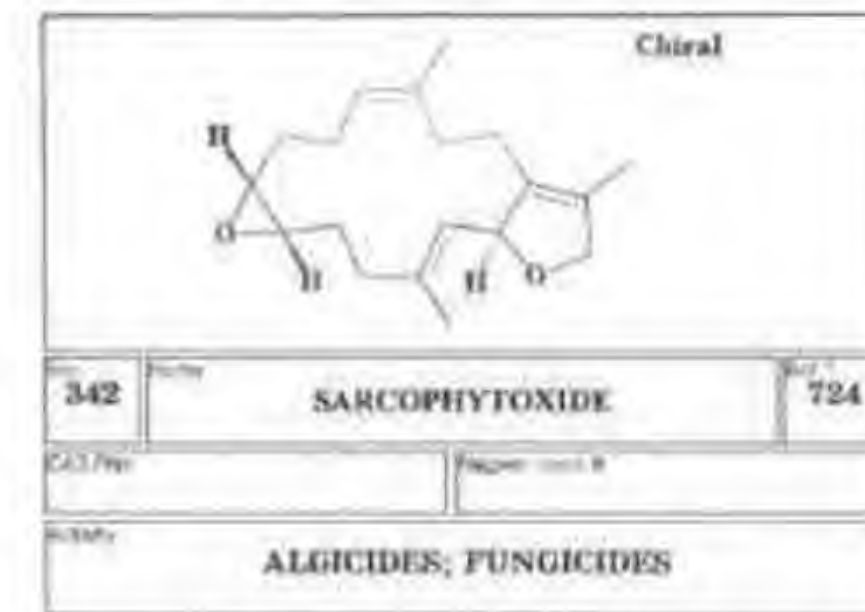
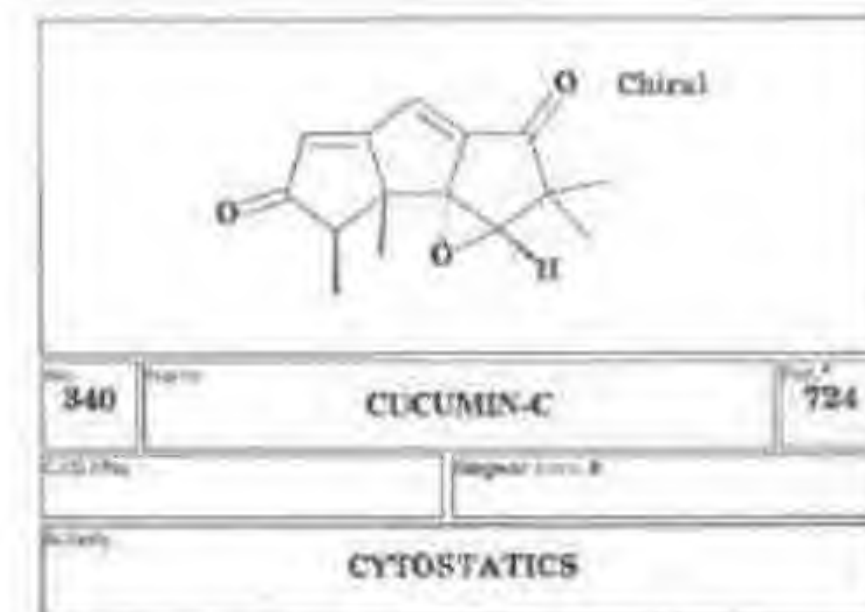
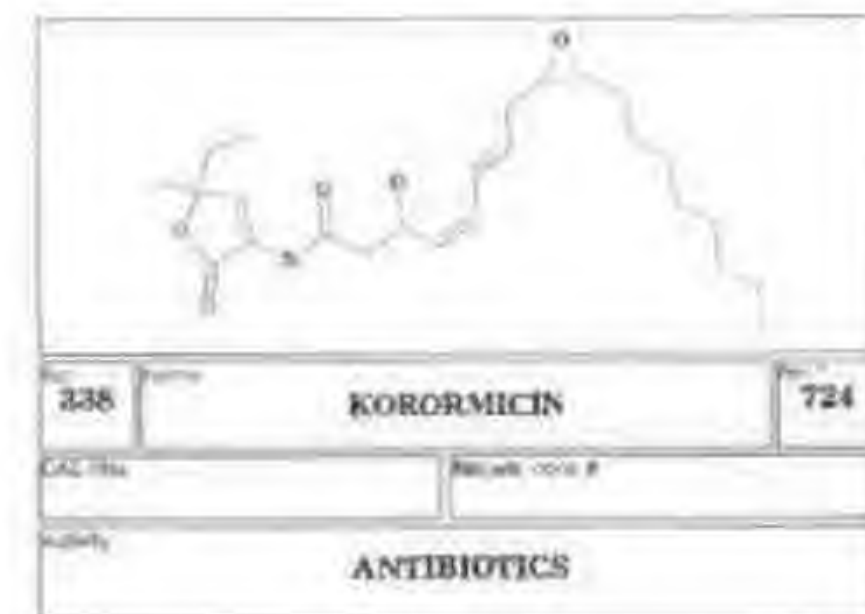
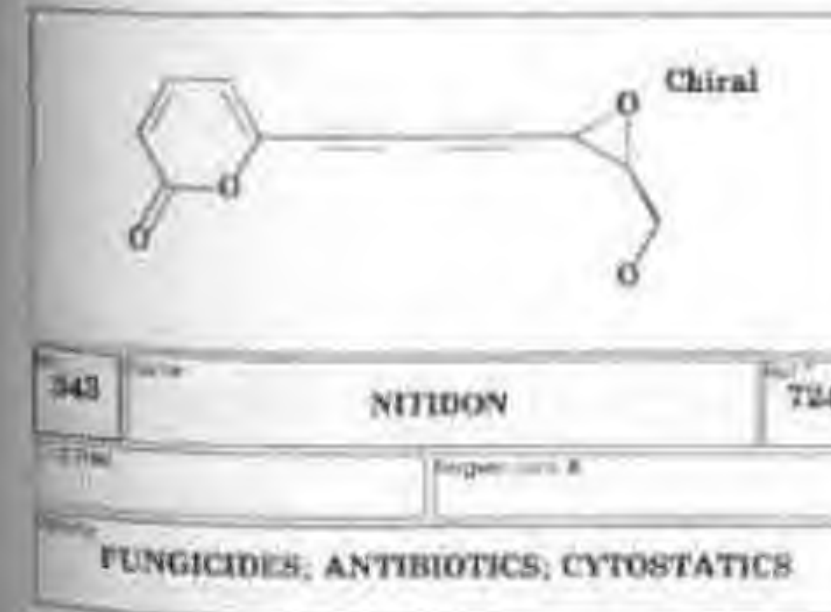
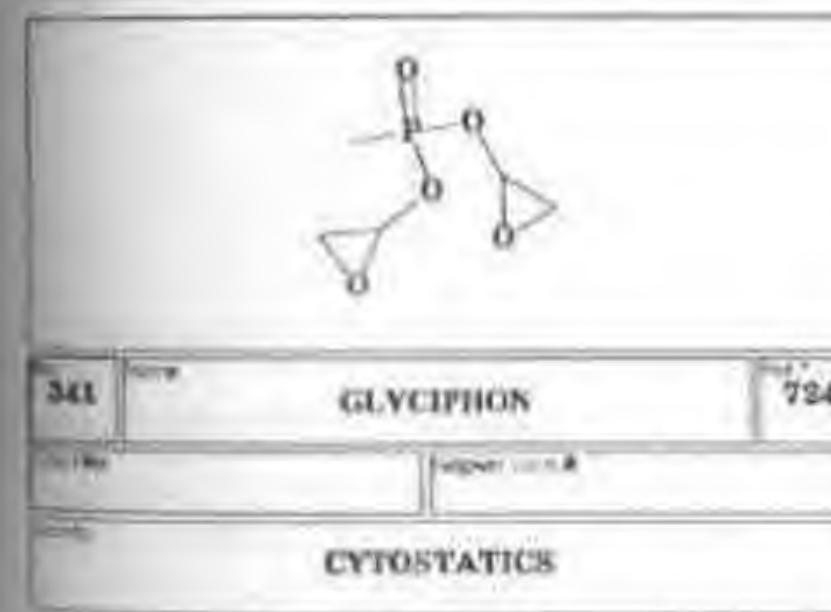
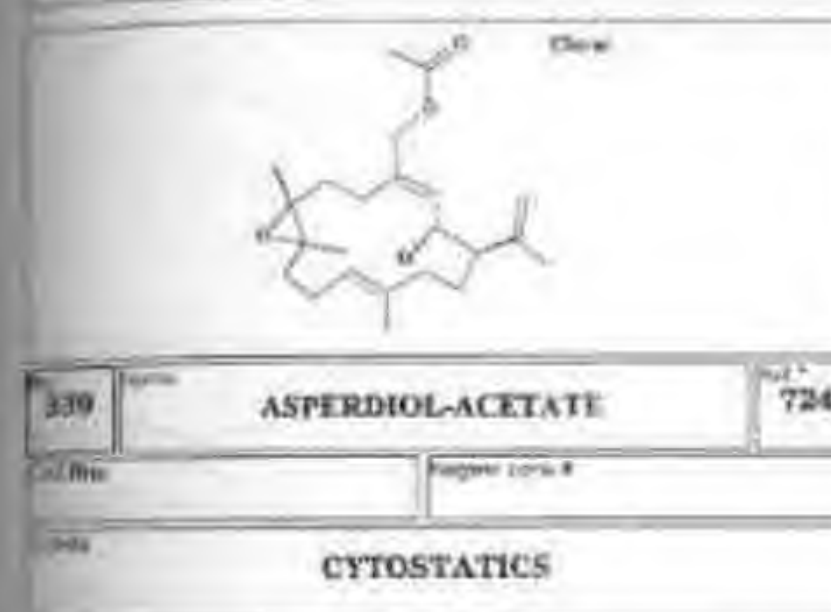
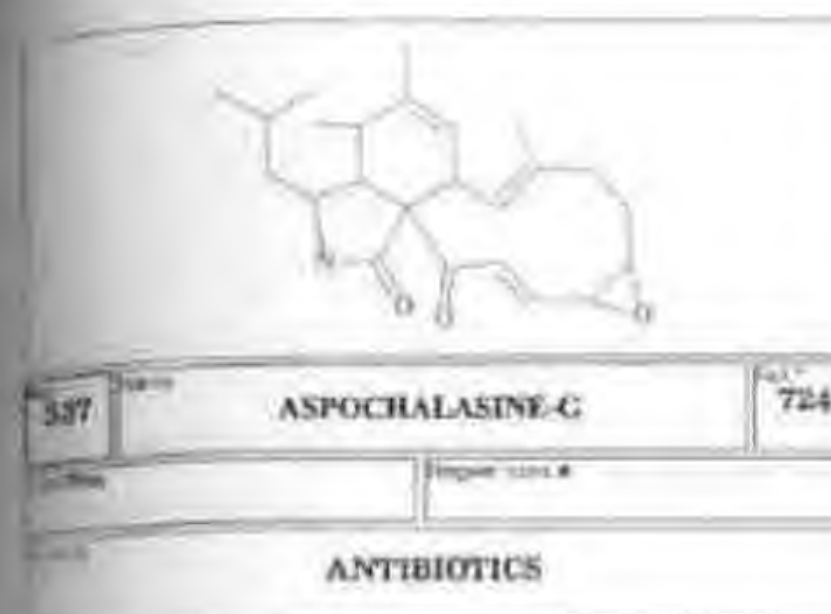
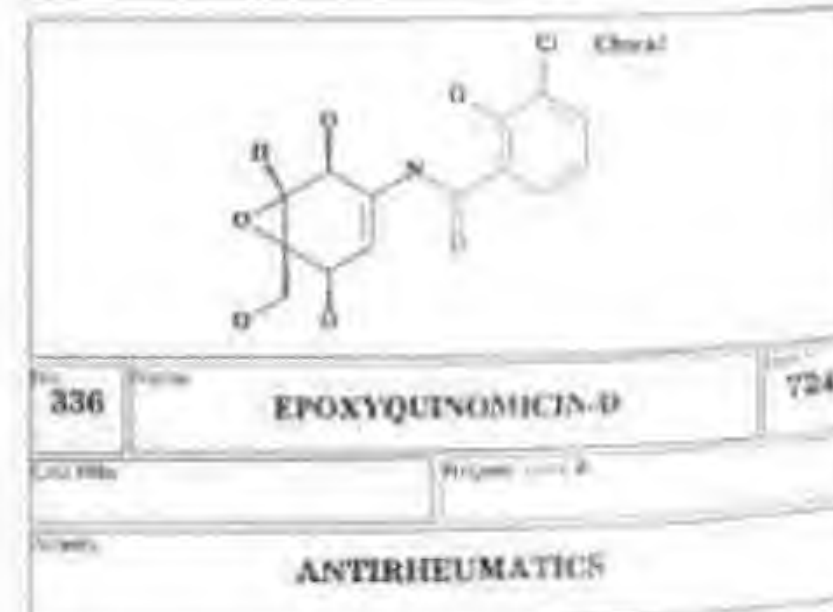
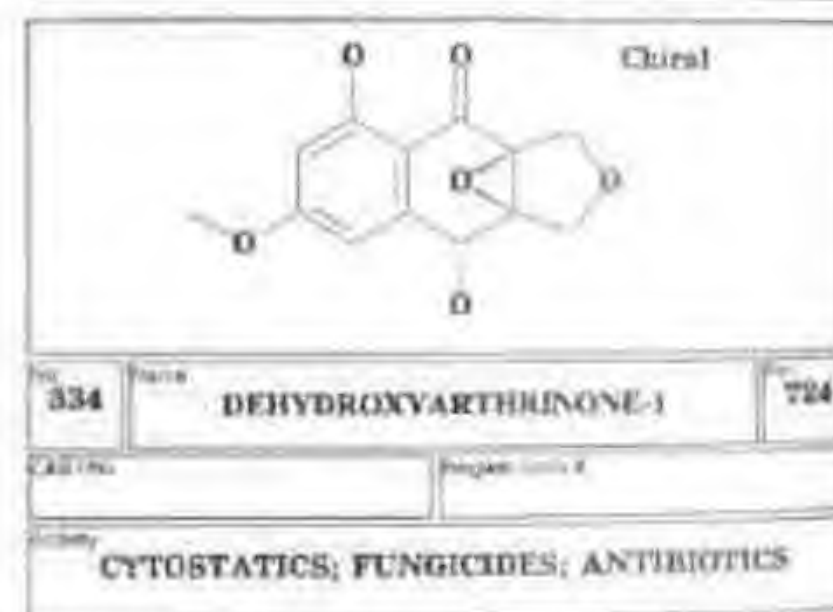
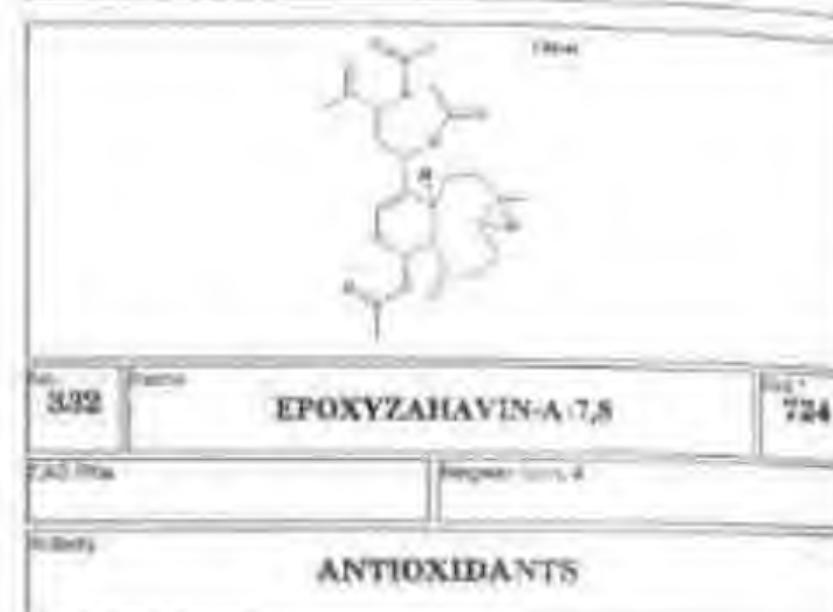
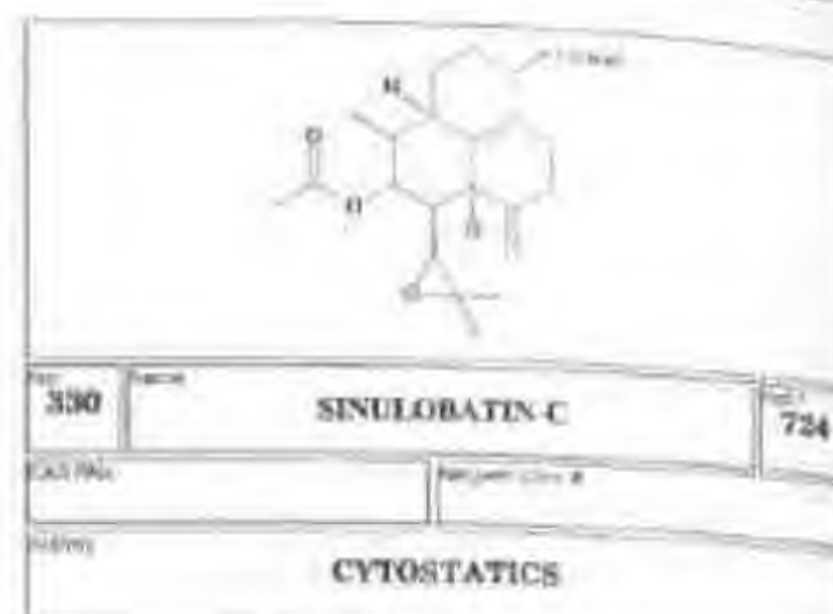
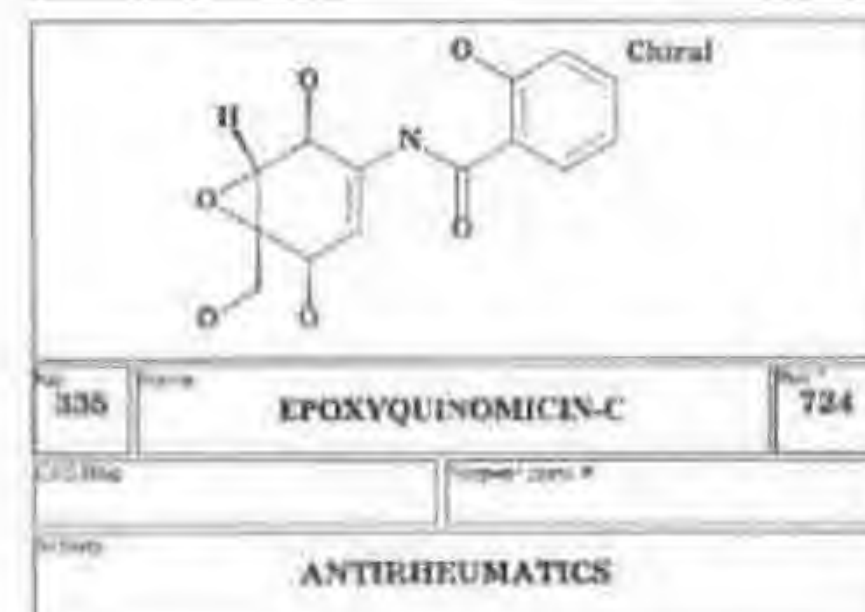
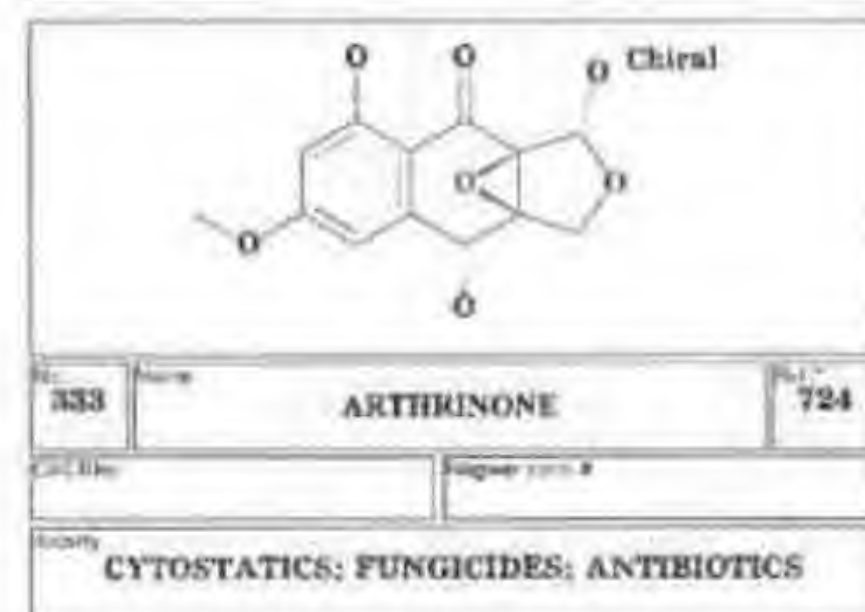
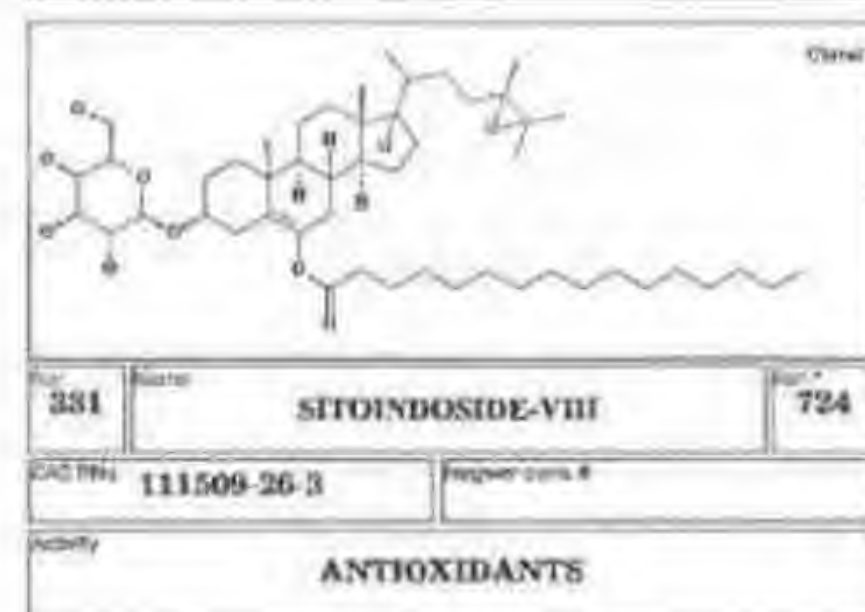
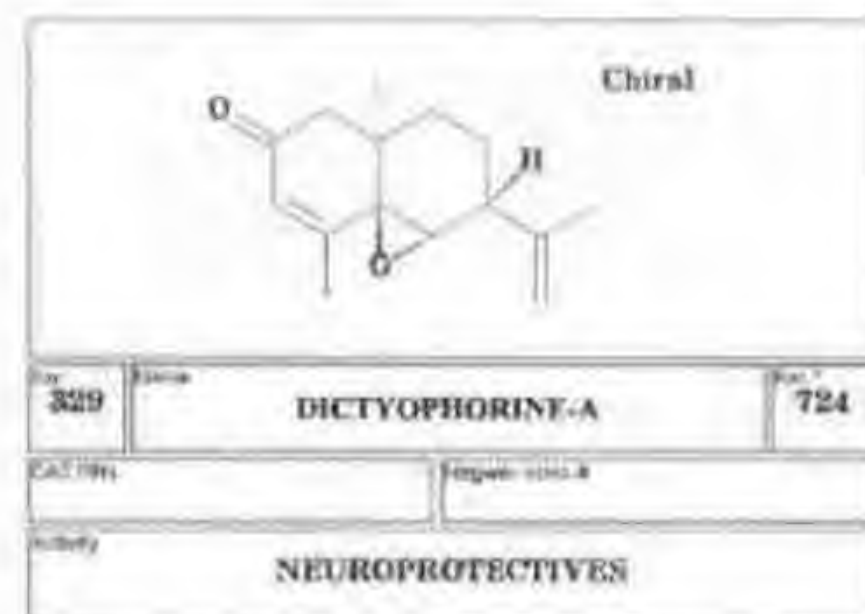
324	Криптофисин-51	724
Синонимы:	Регистр: 000-0-0	
Активность:	CYTOSTATICS	

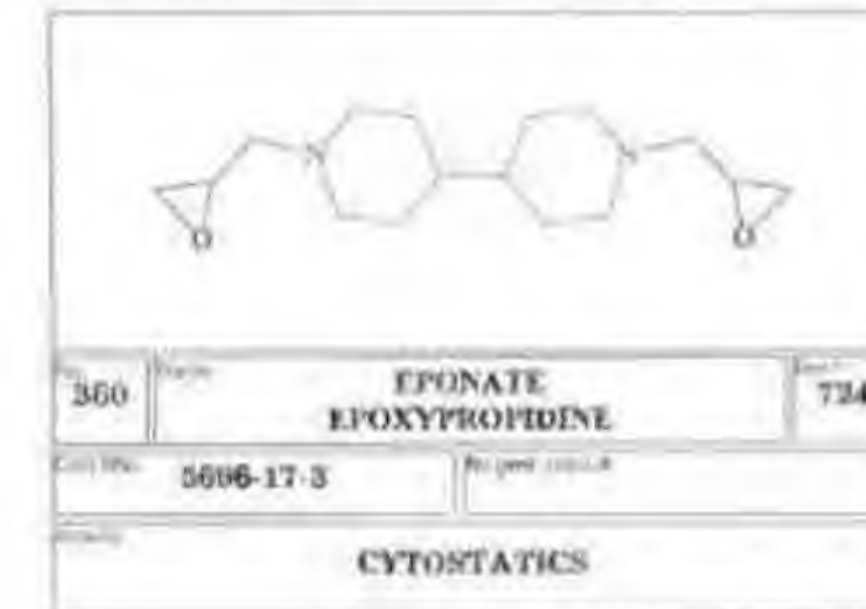
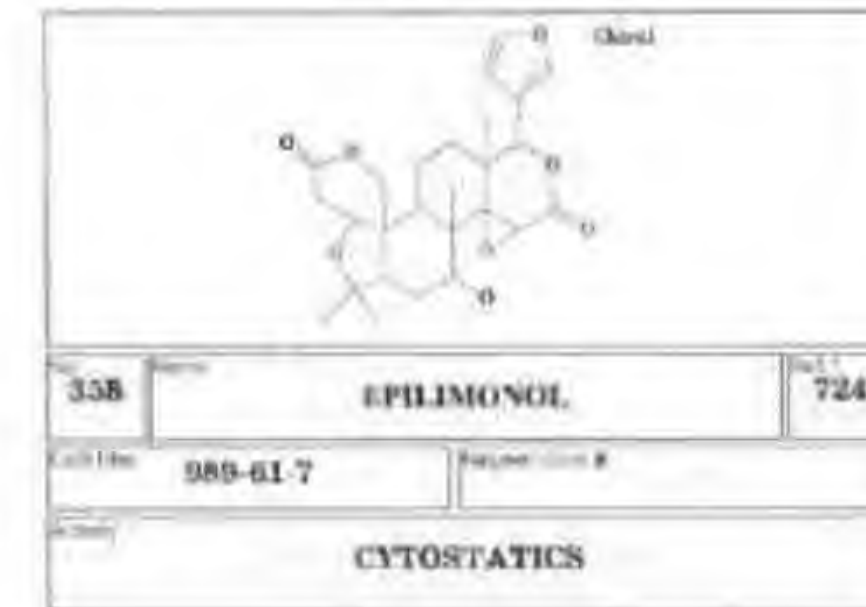
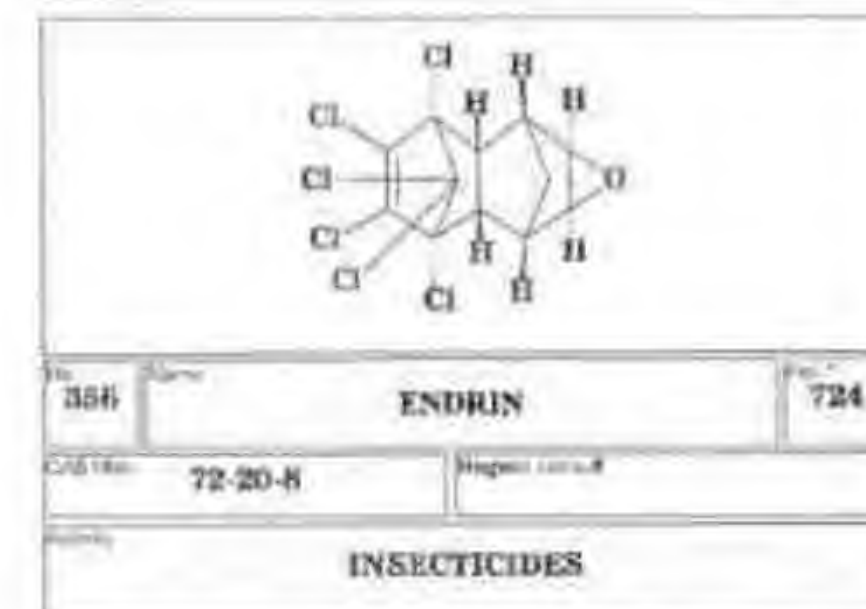
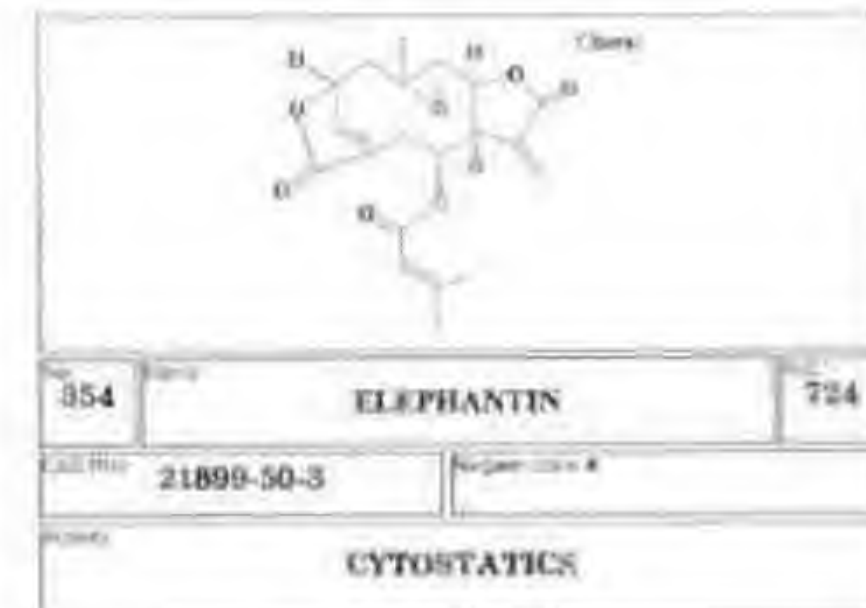
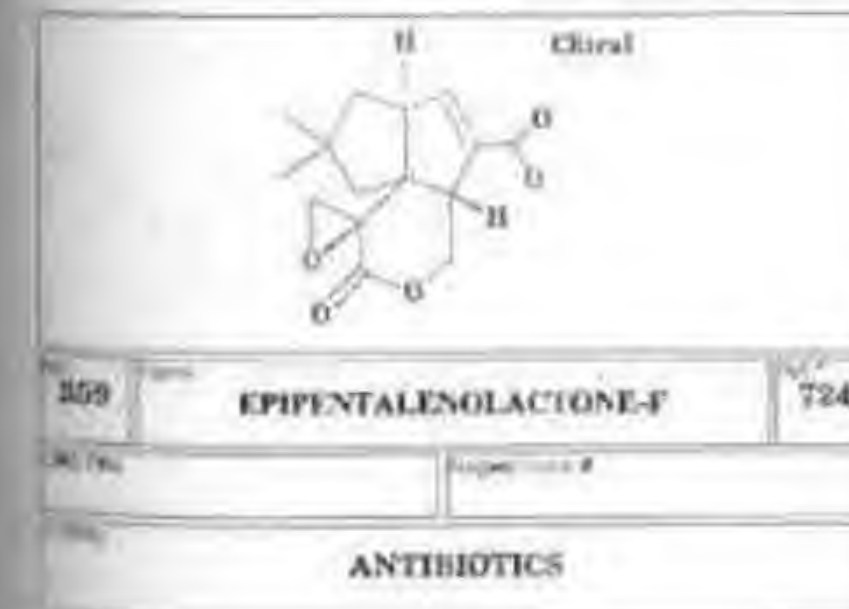
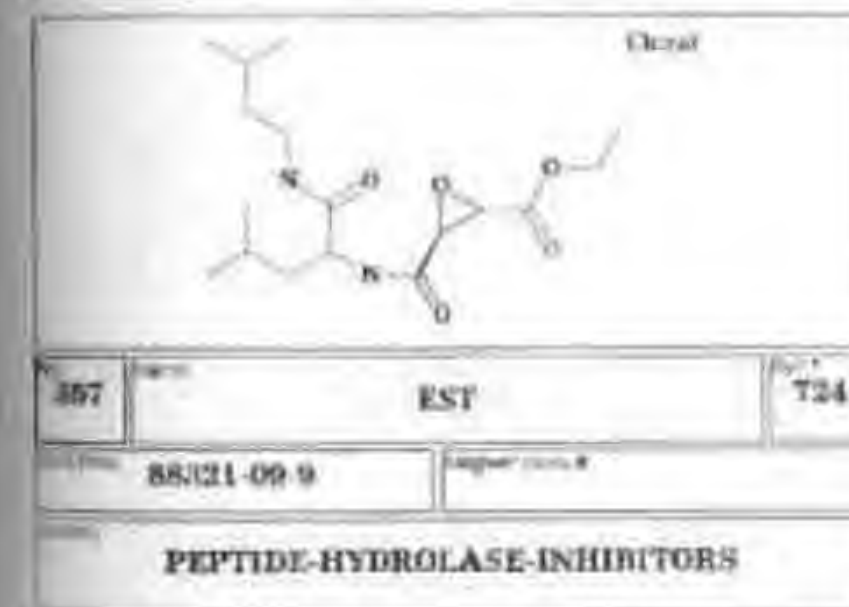
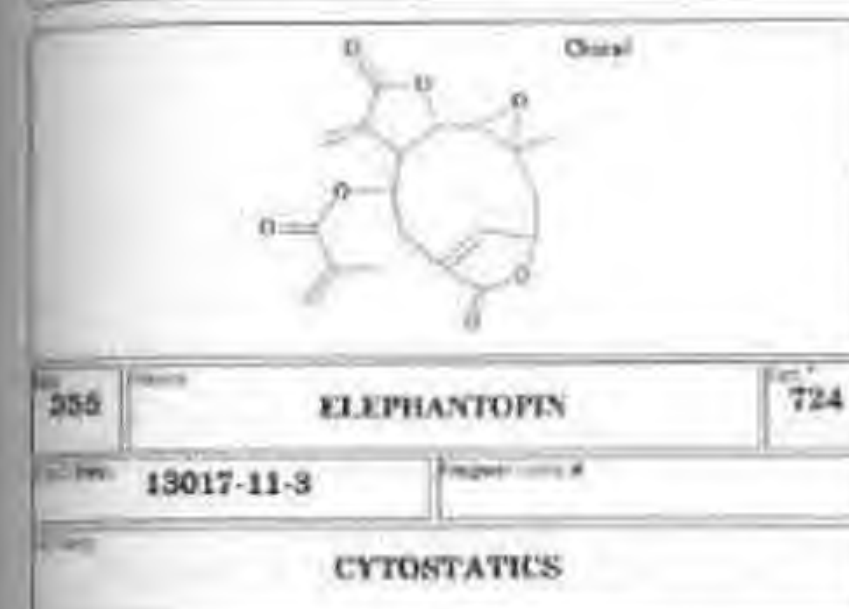
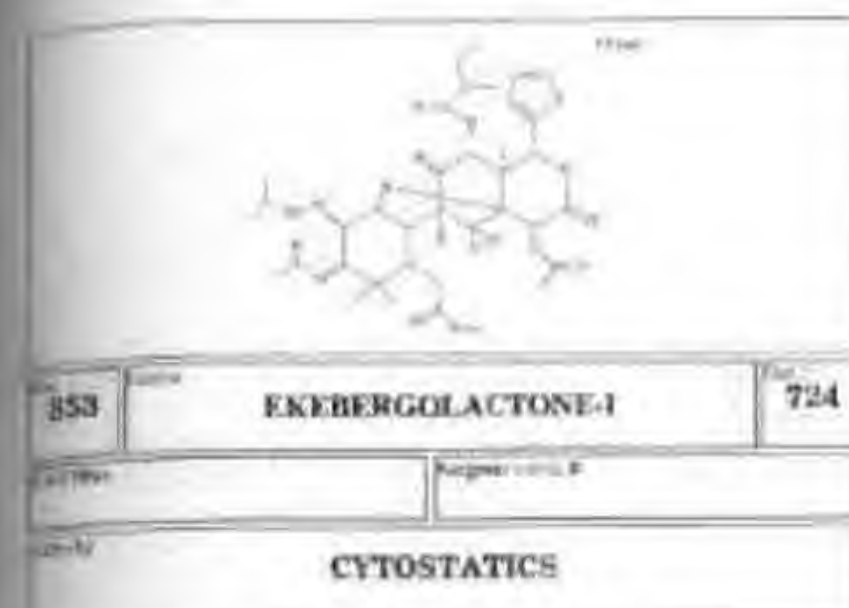
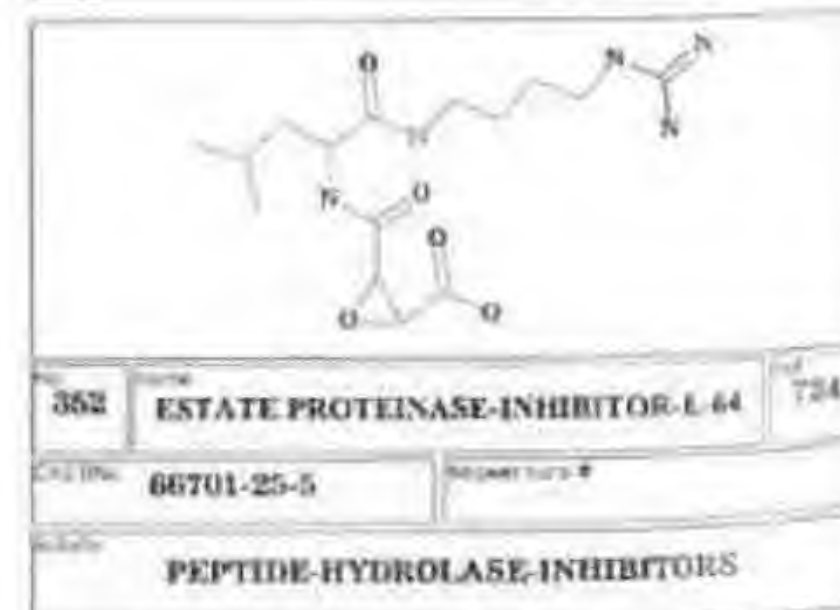
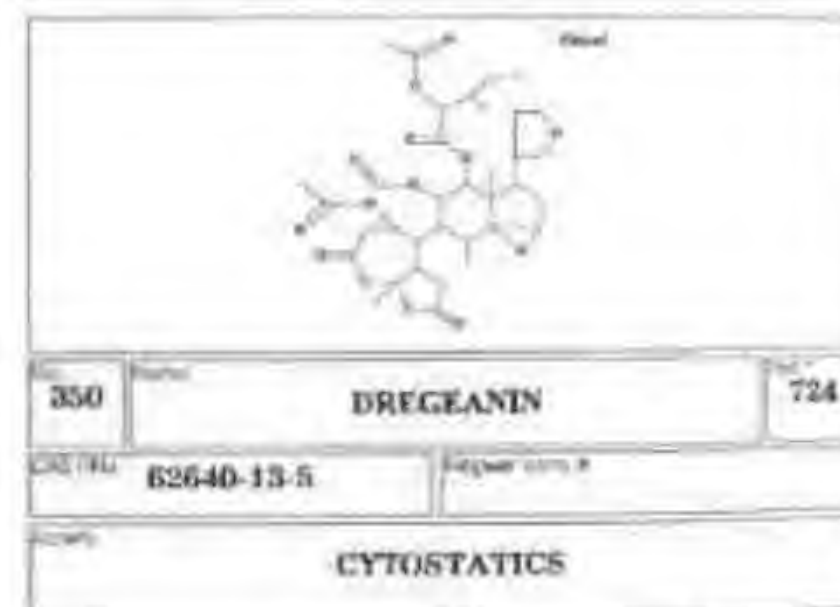
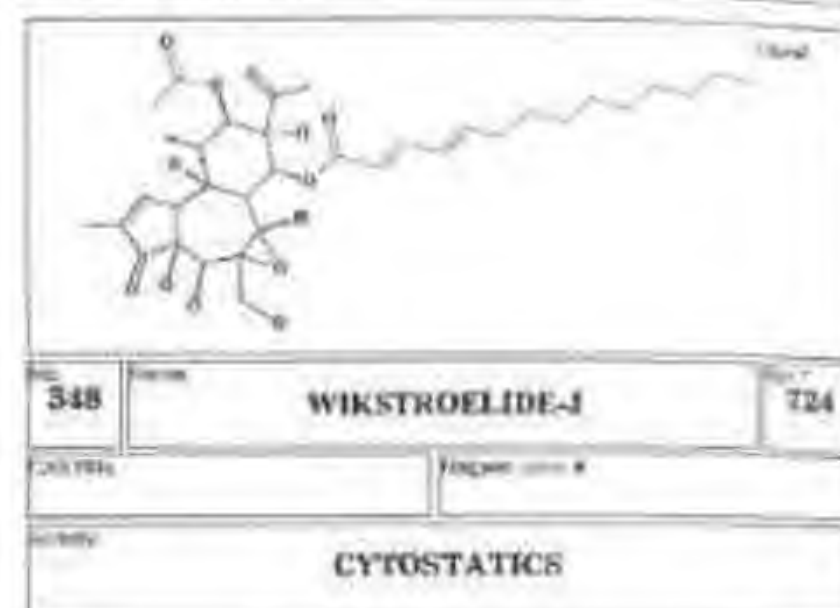
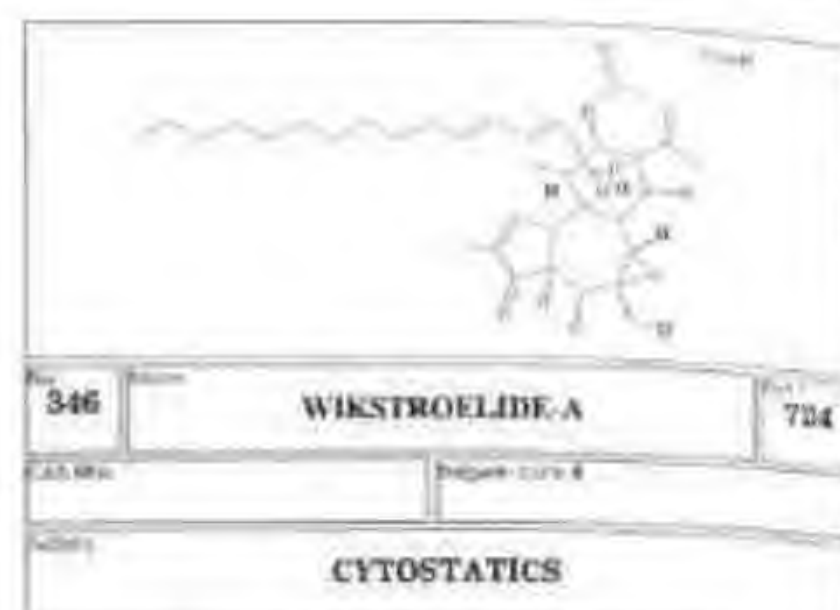
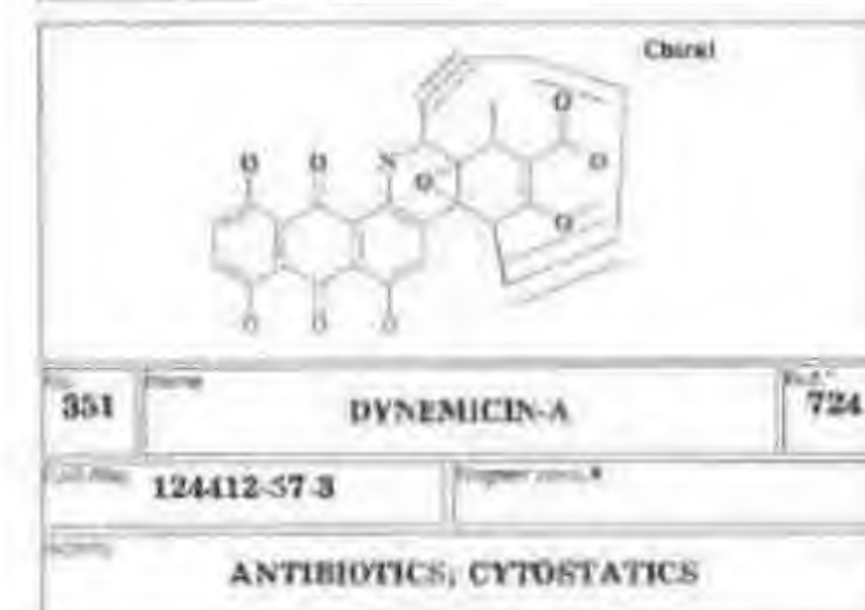
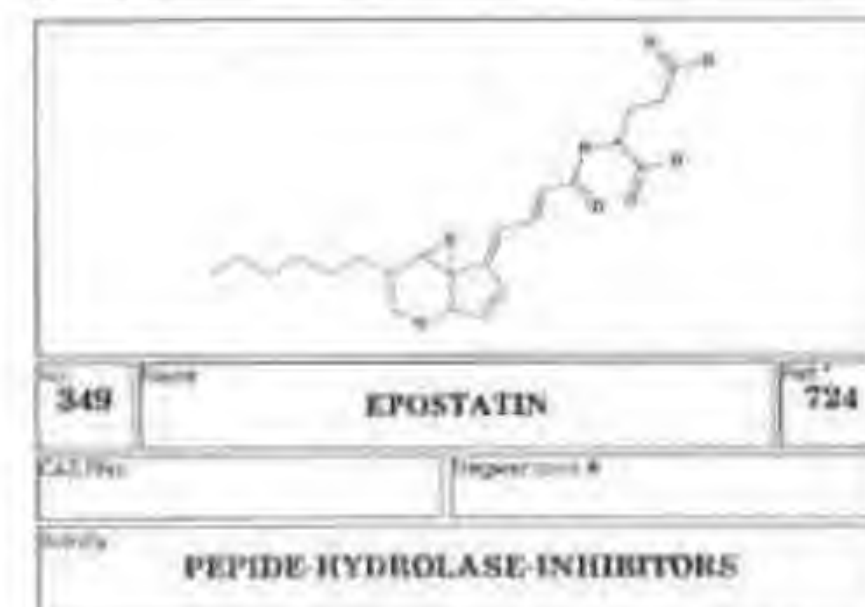
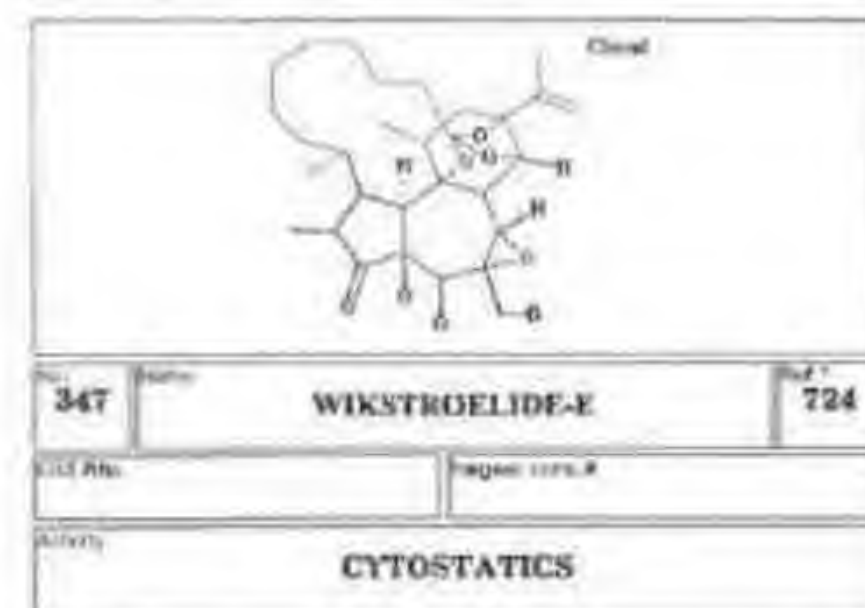
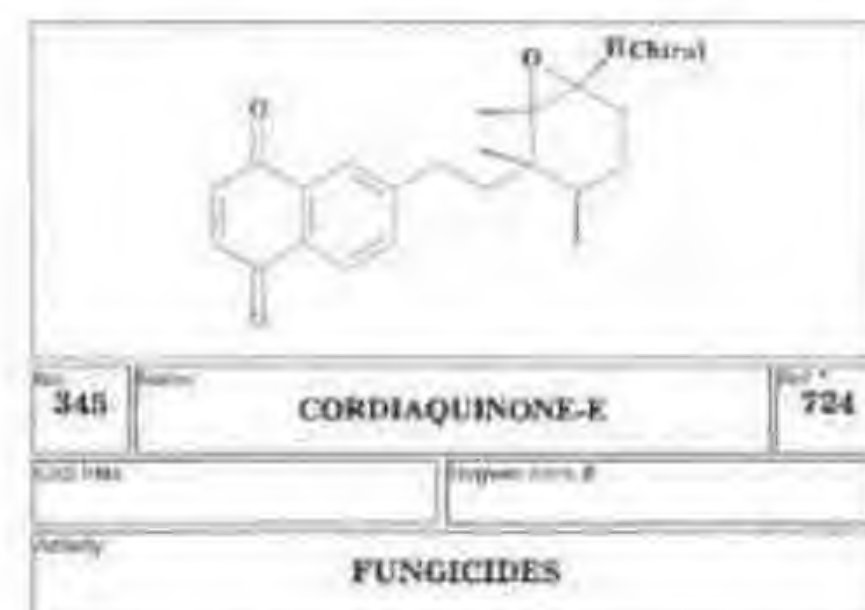


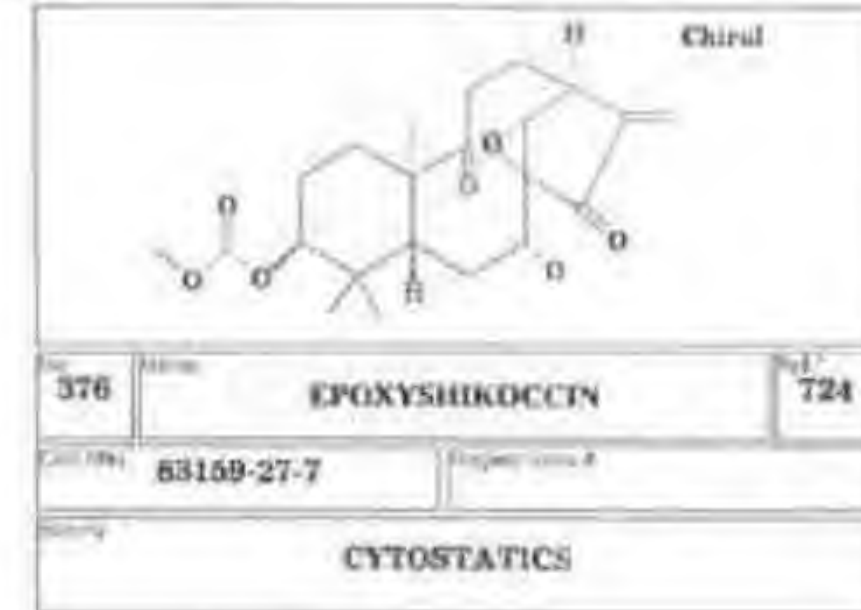
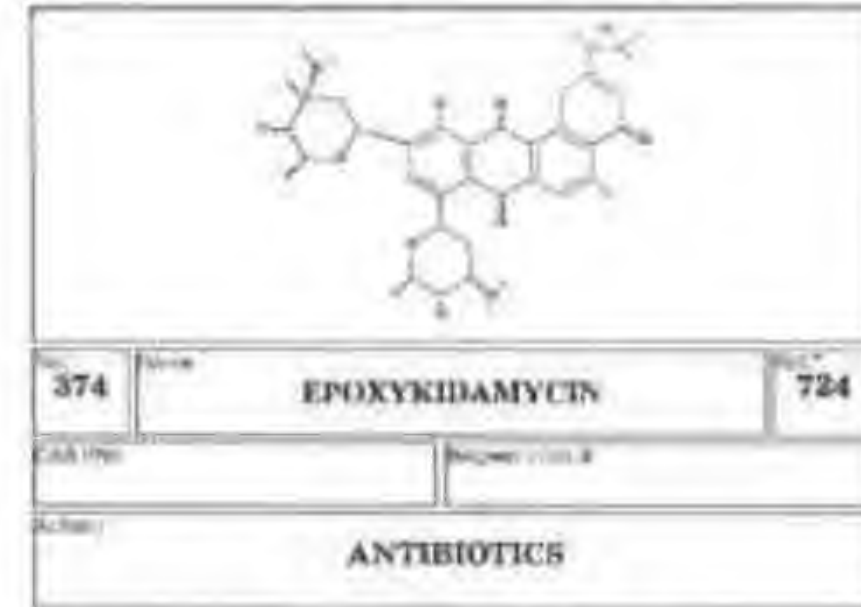
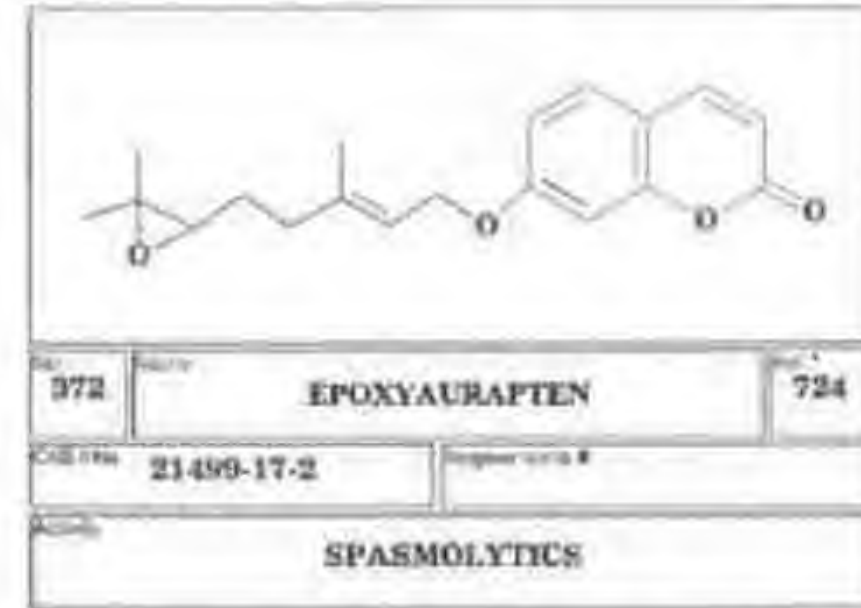
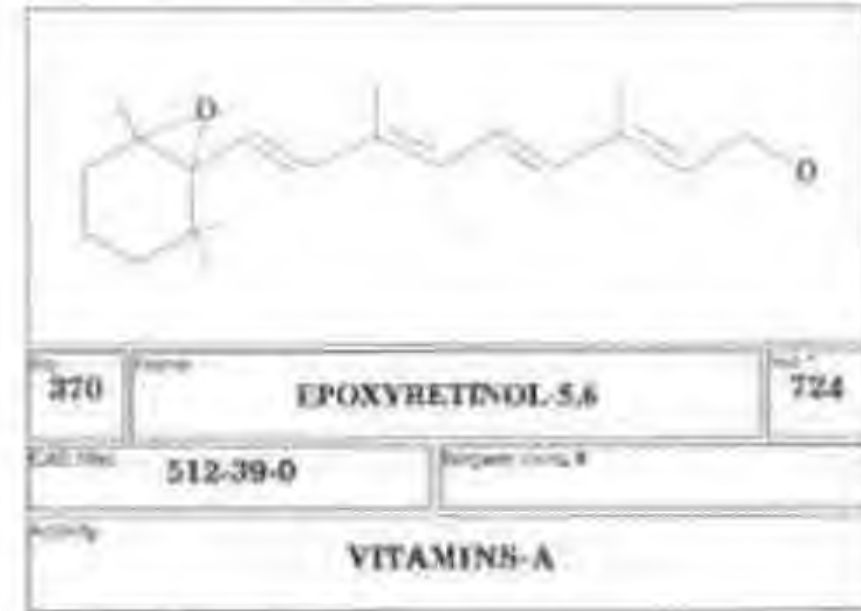
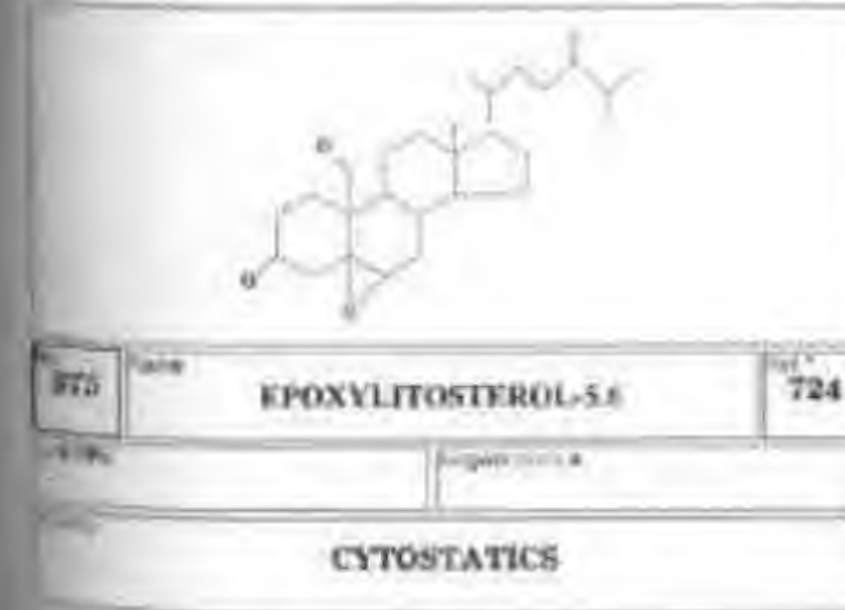
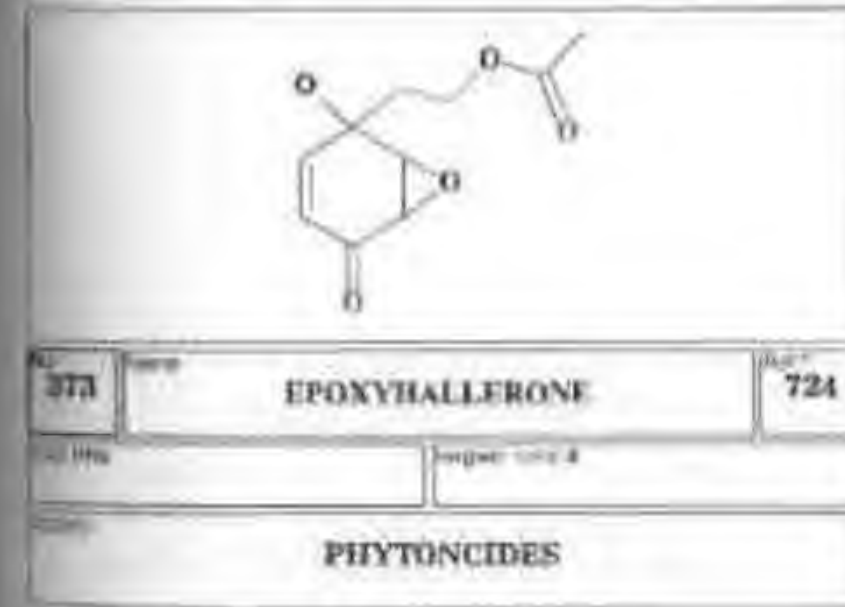
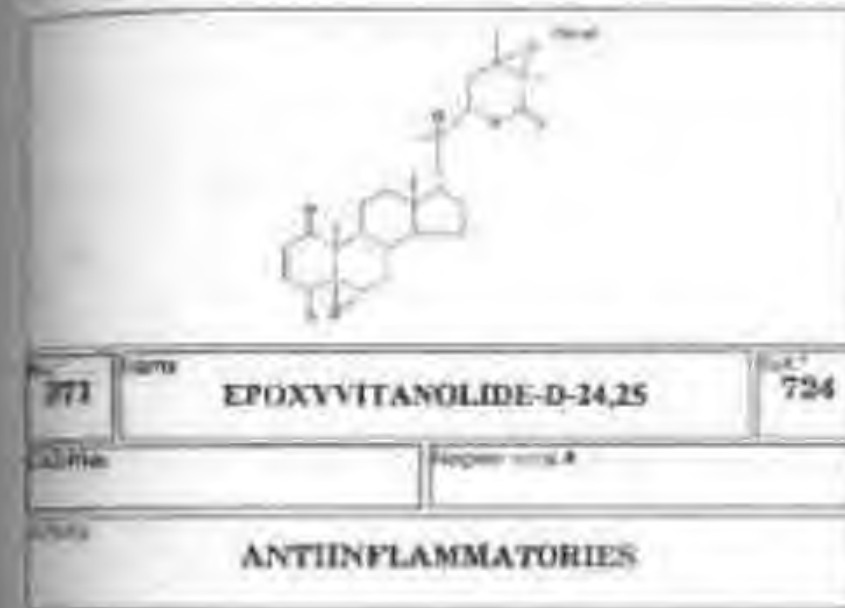
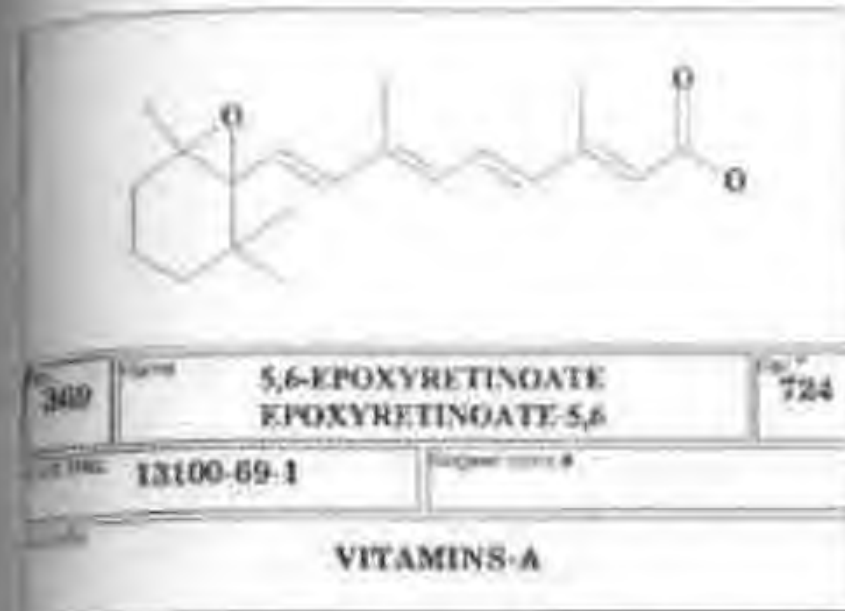
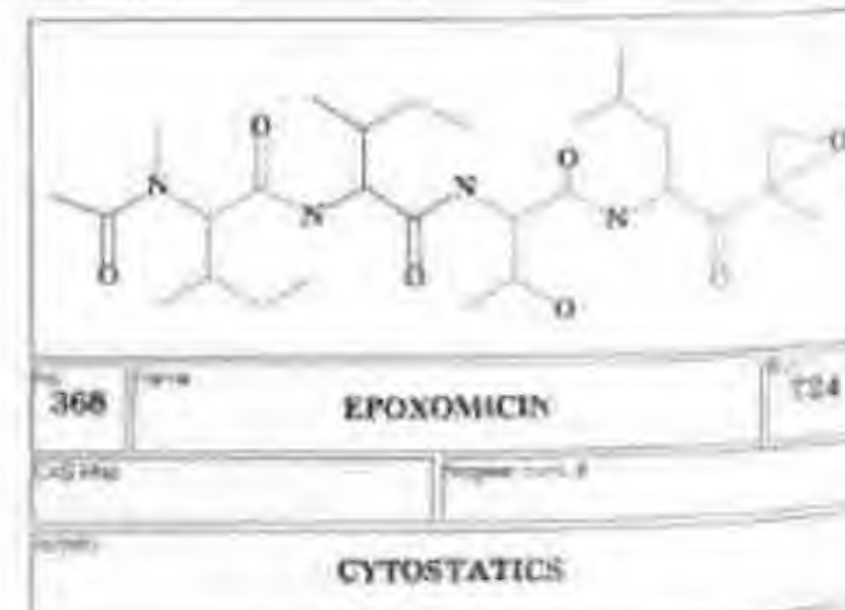
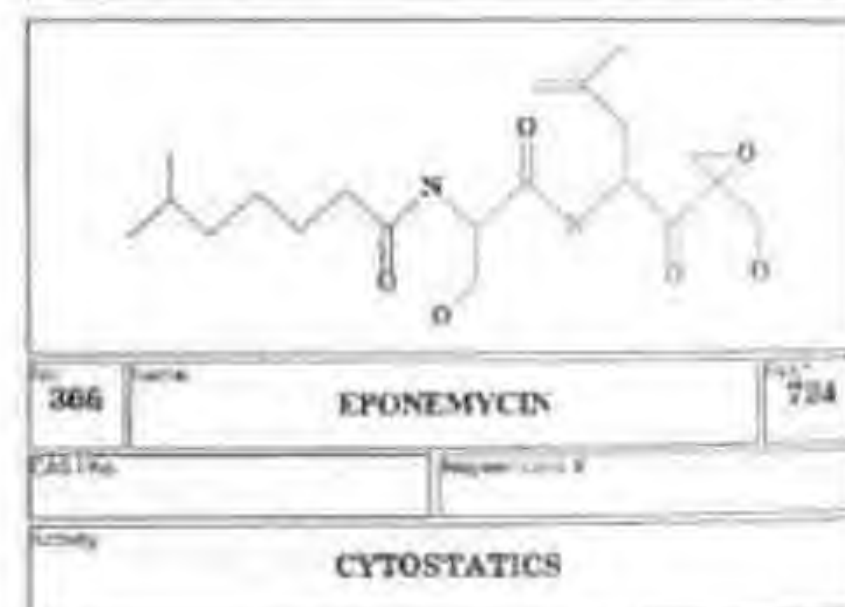
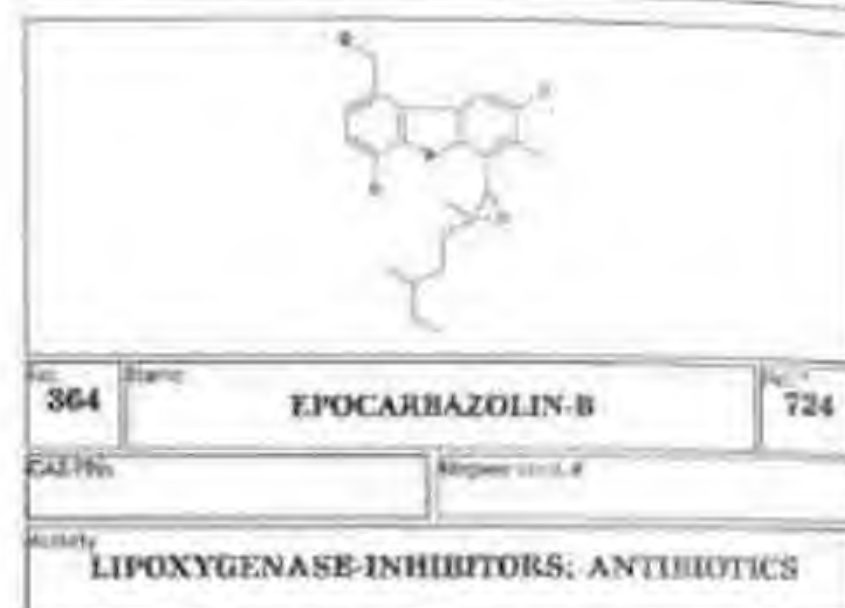
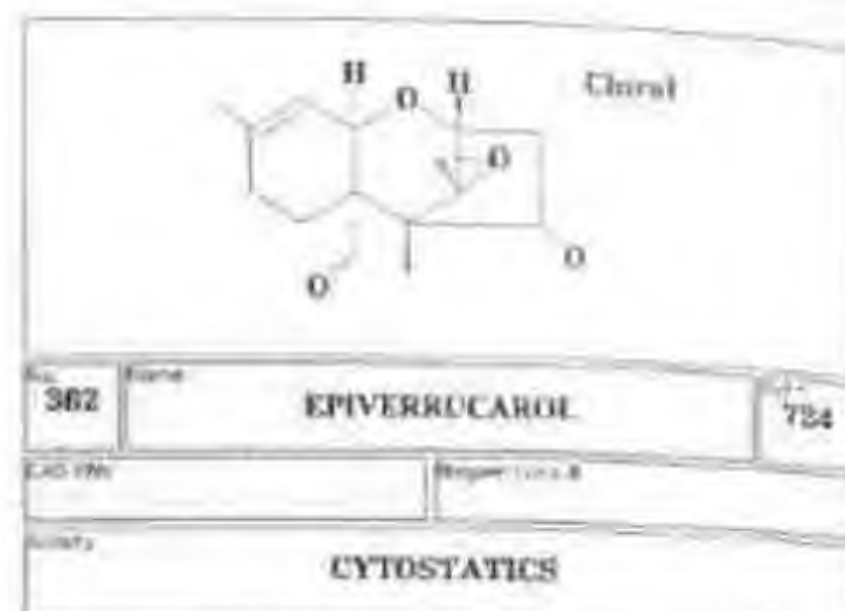
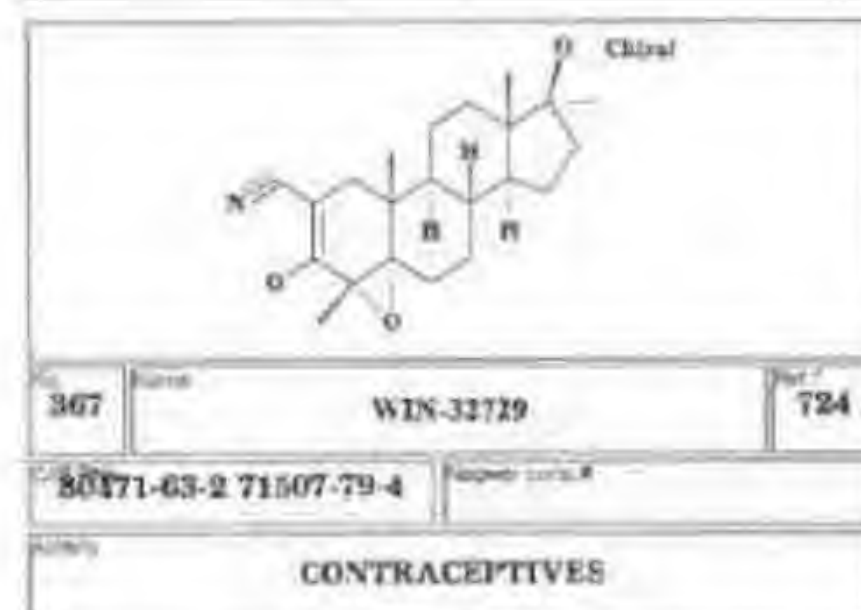
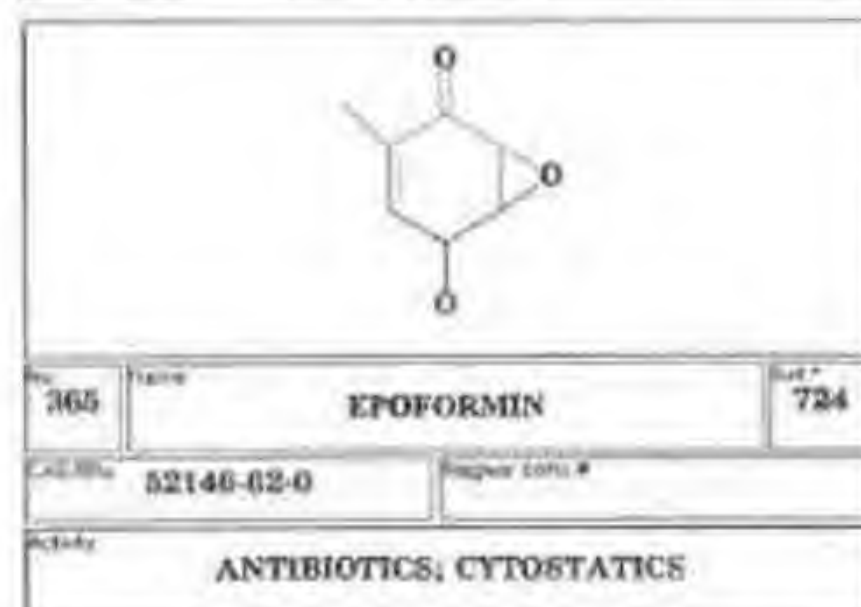
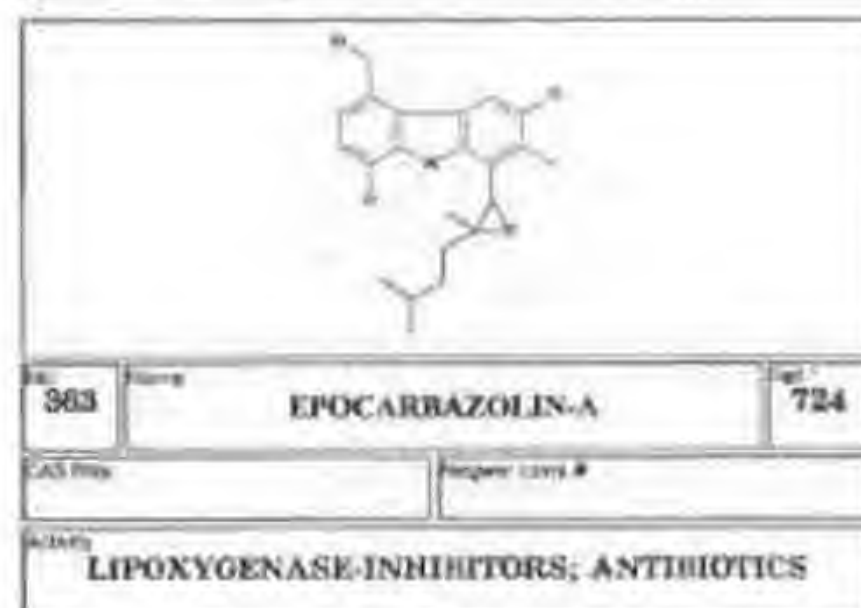
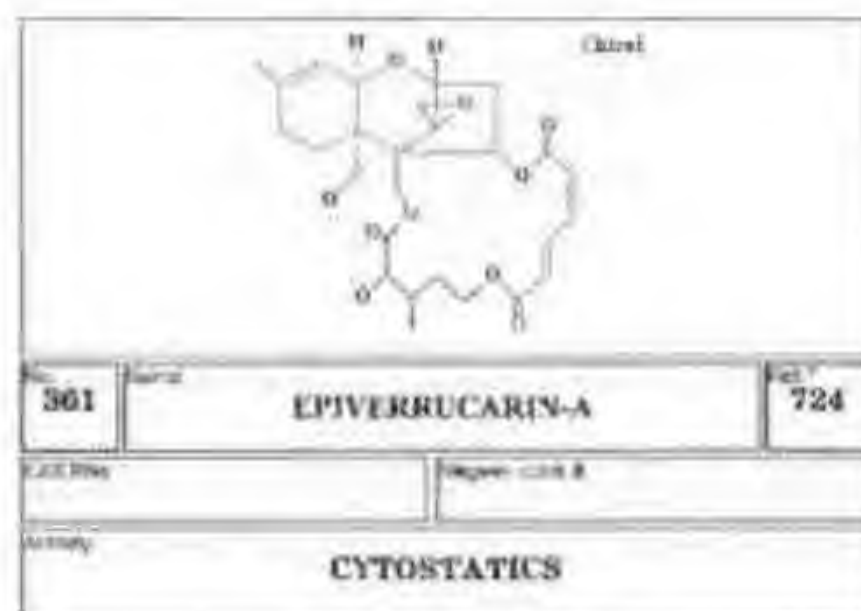
326	Ацетилгедунин-21	724
Синонимы:	Регистр: 000-0-0	
Активность:	PROTOZOACIDES	

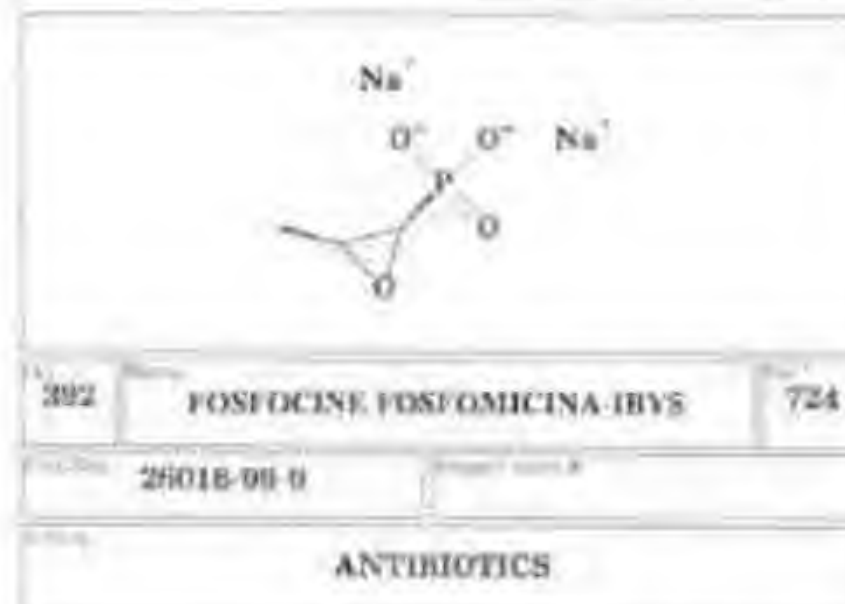
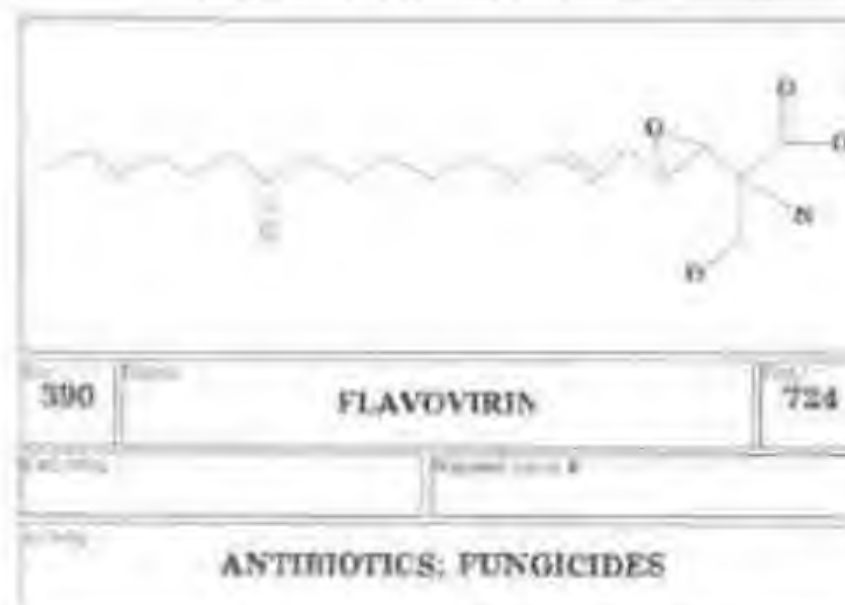
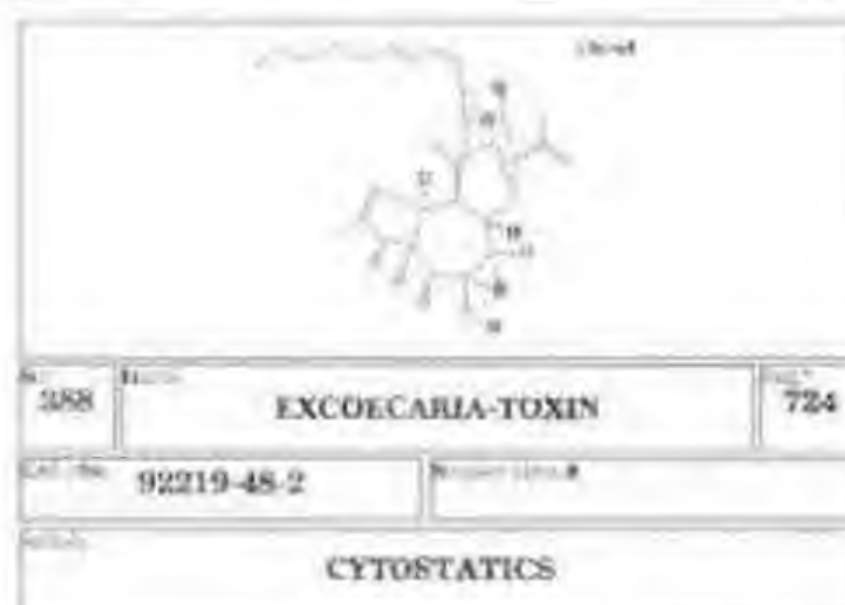
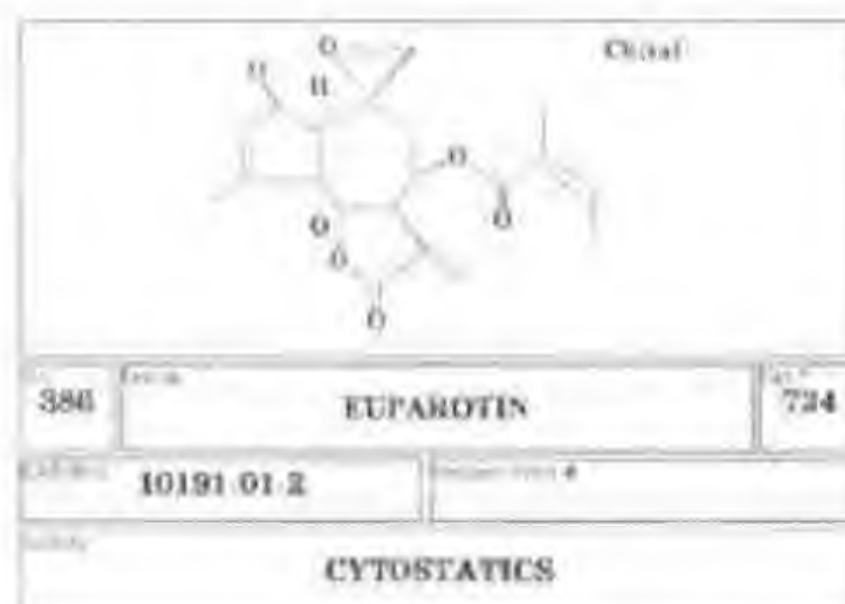
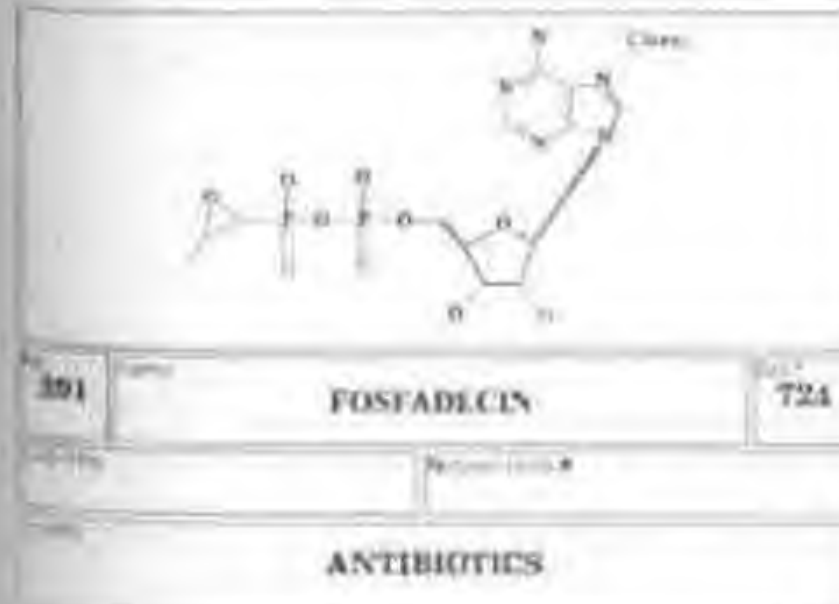
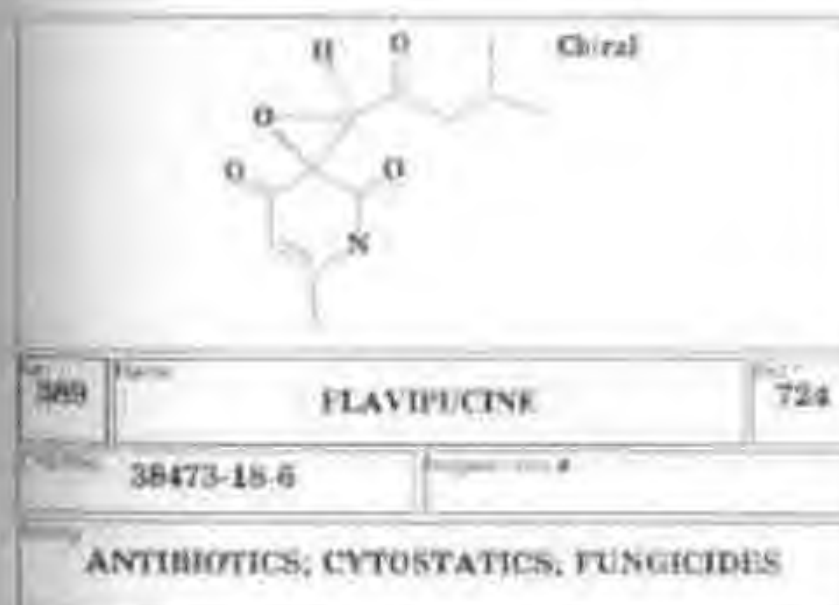
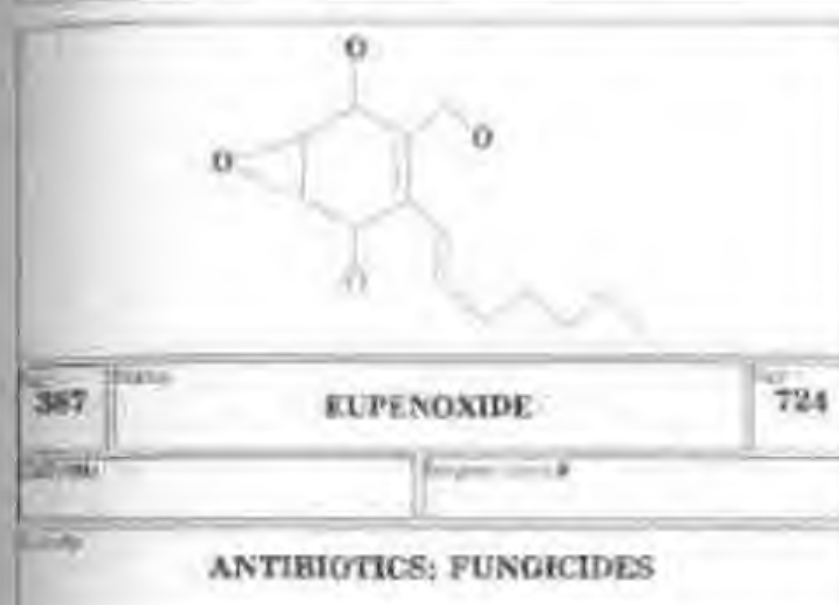
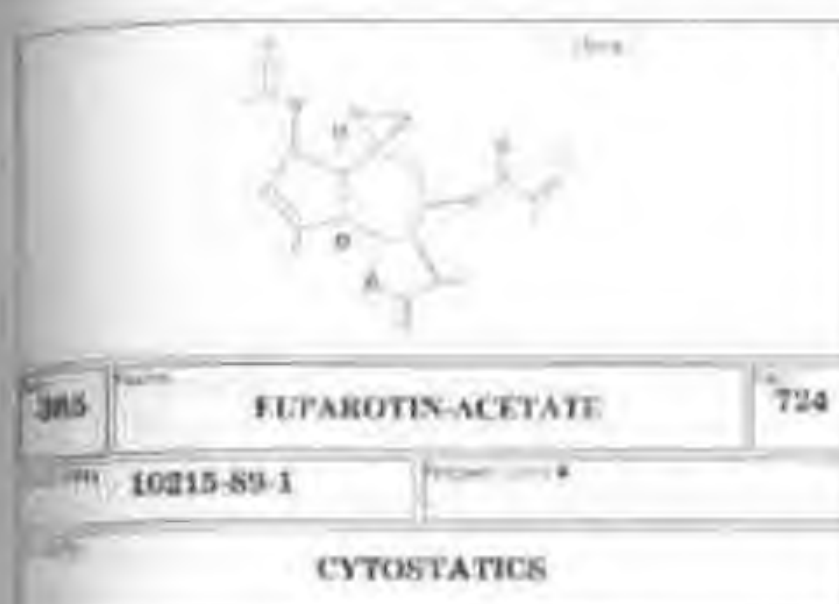
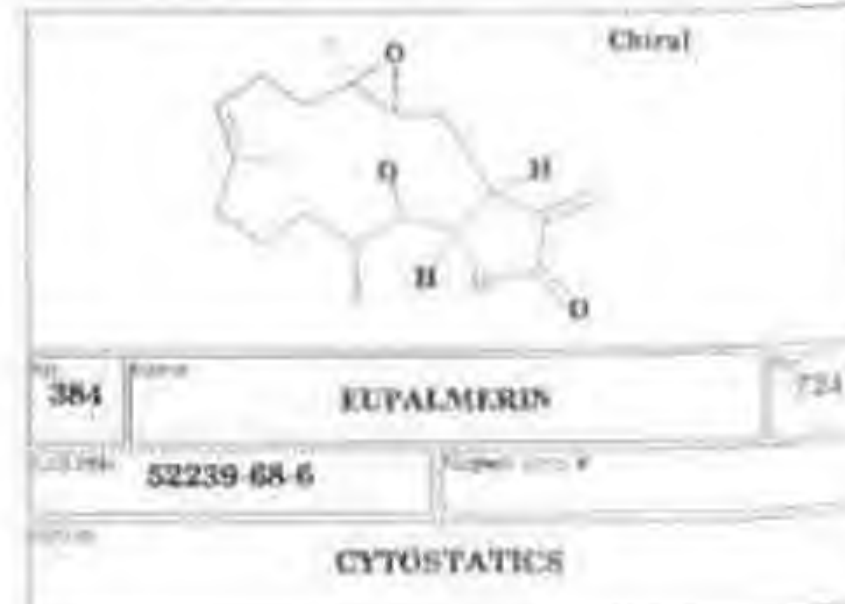
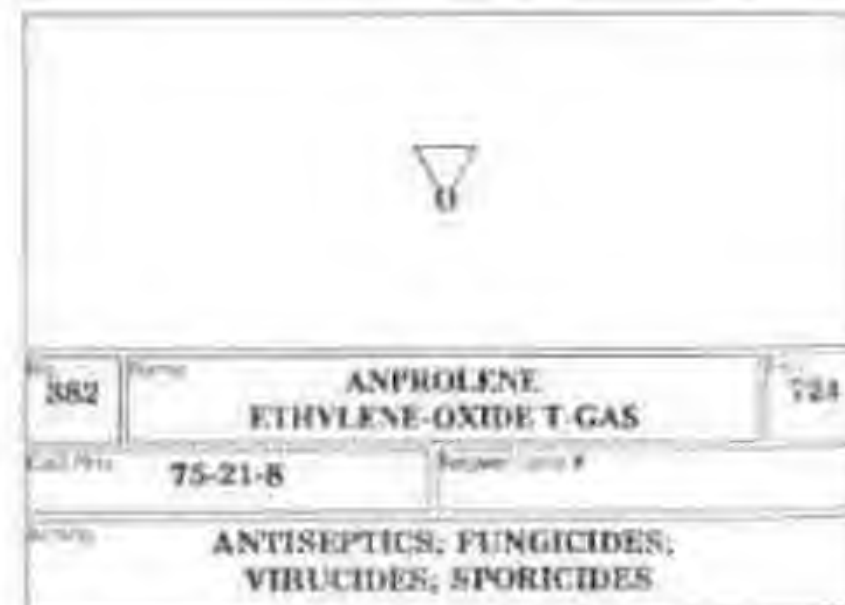
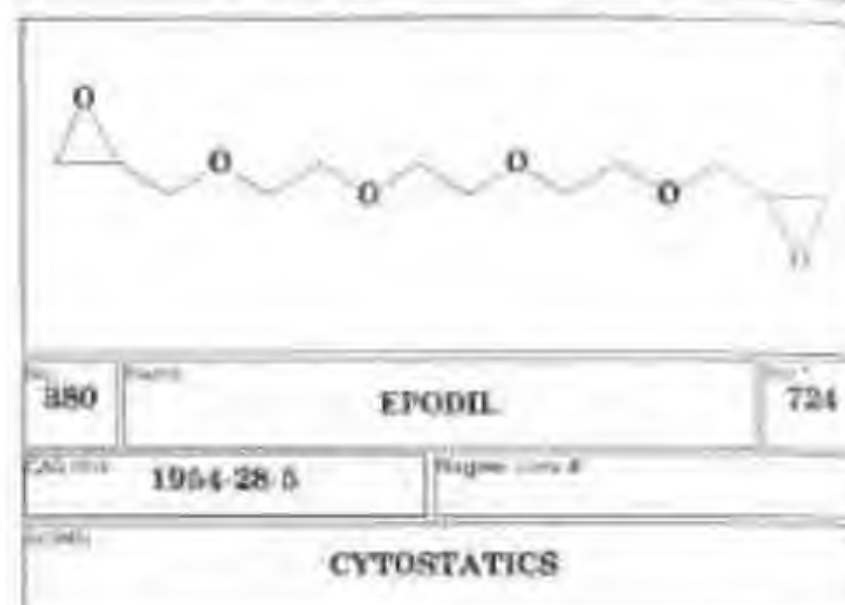
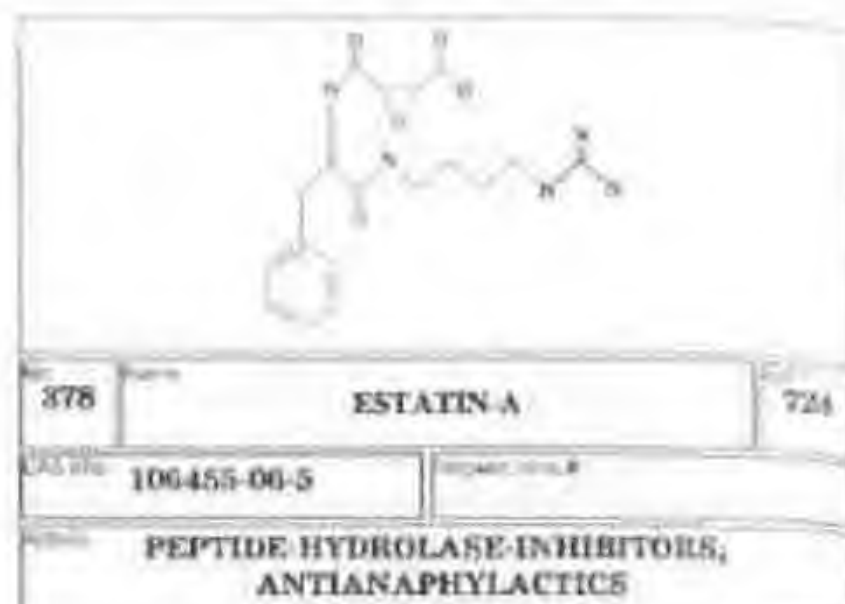
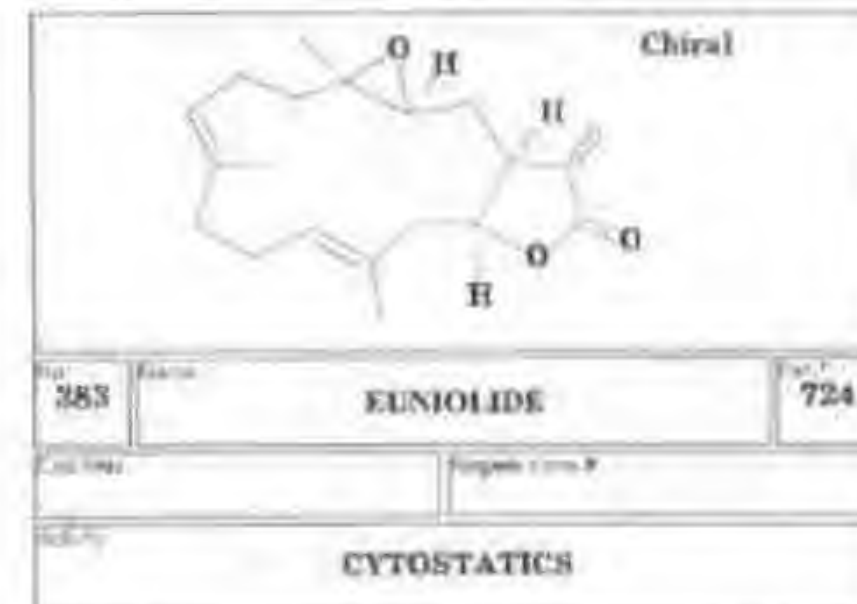
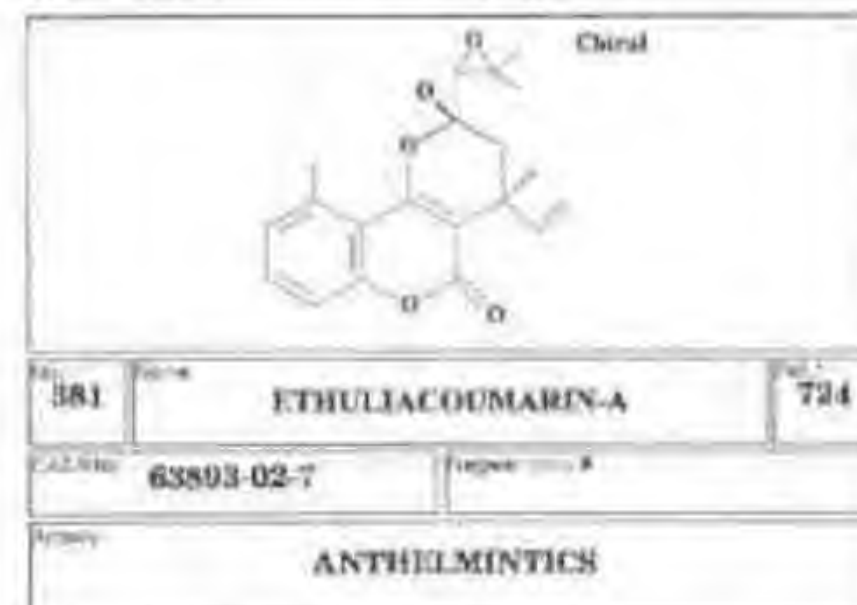
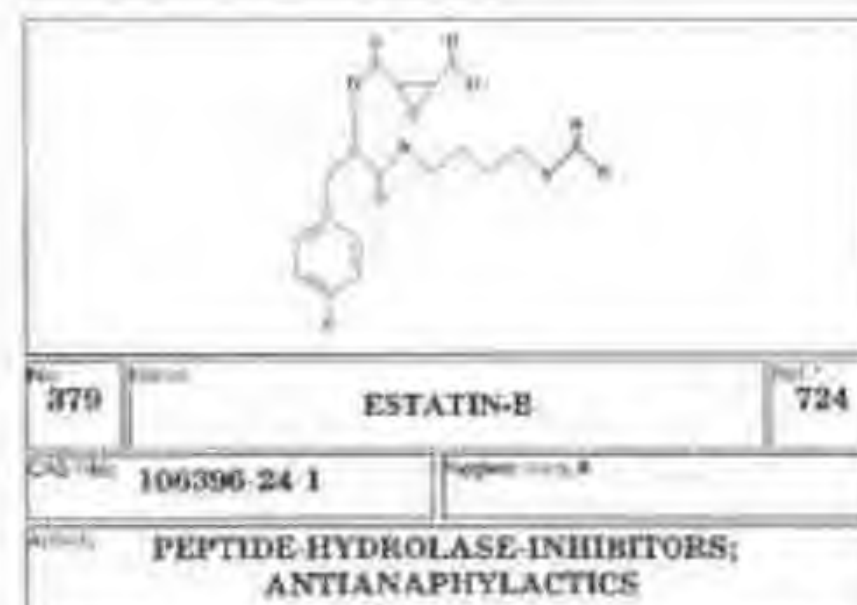
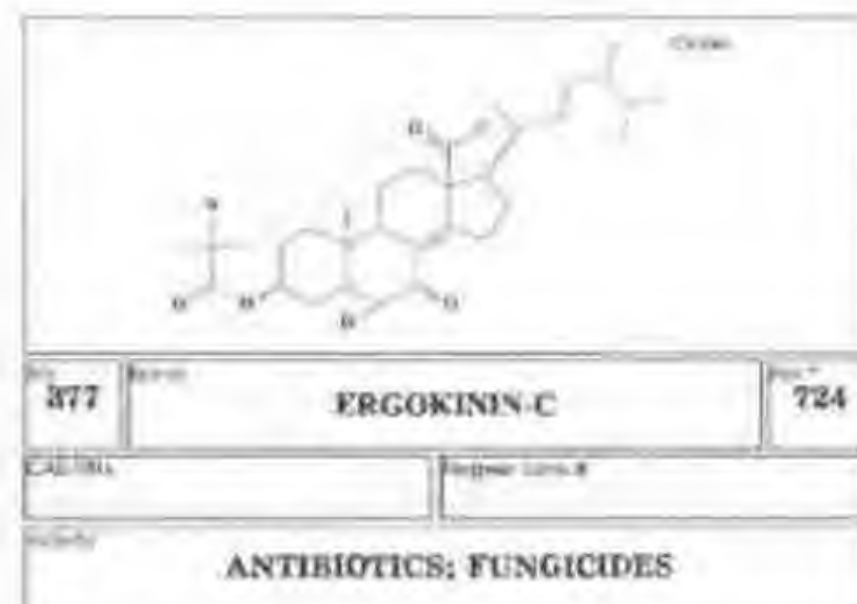


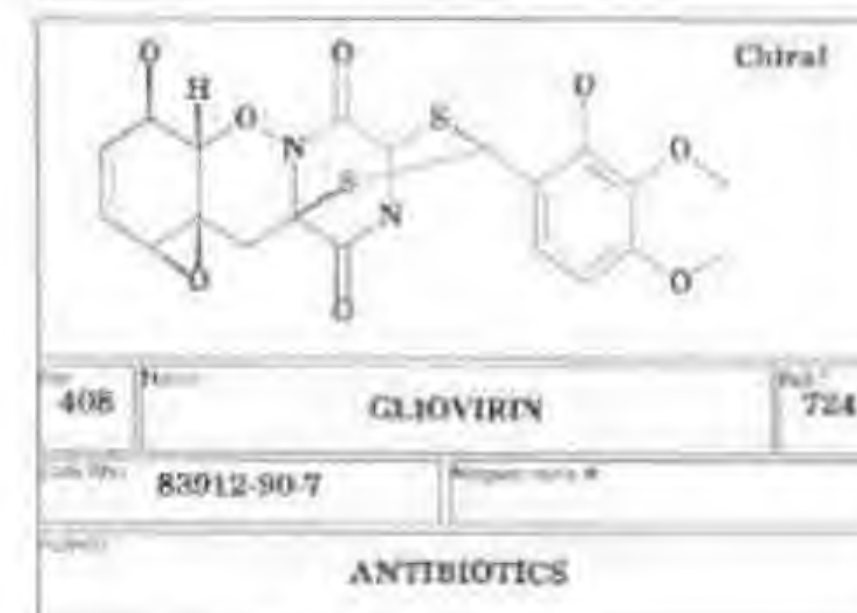
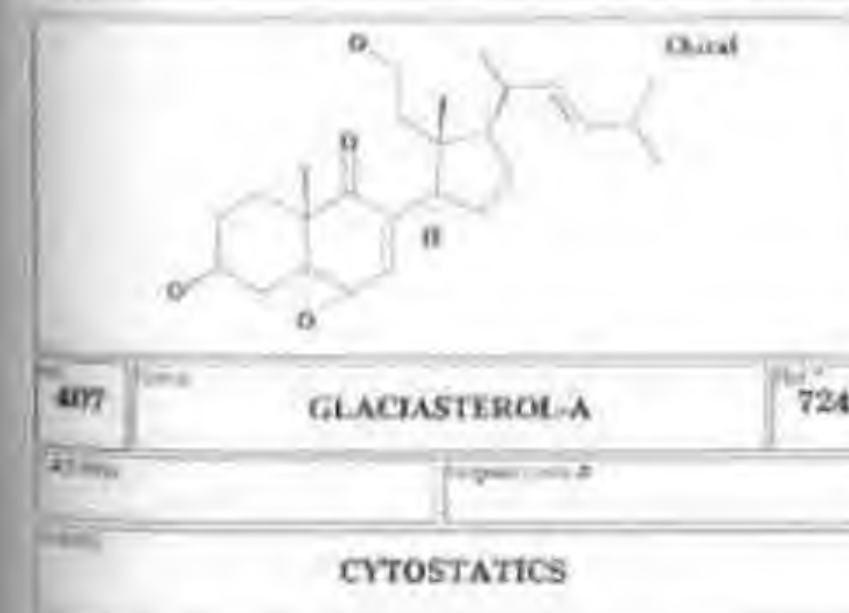
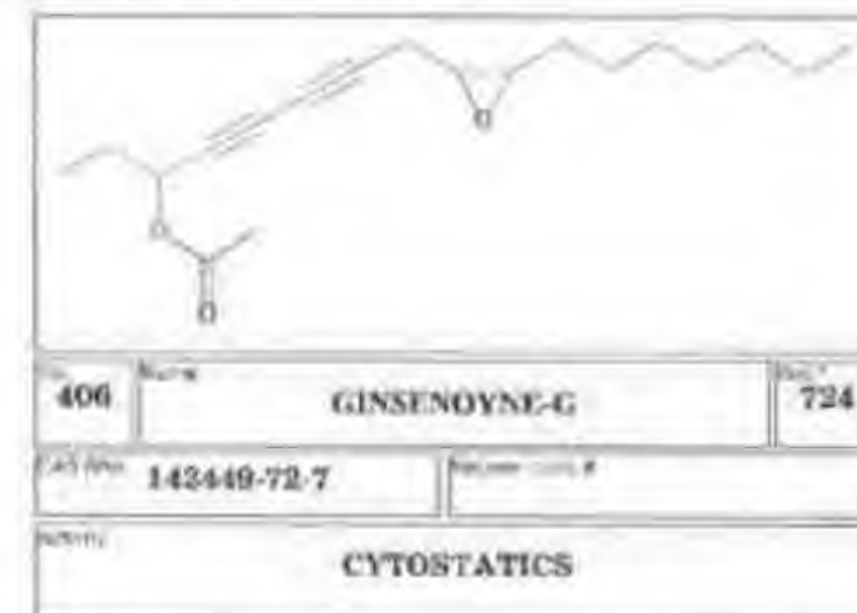
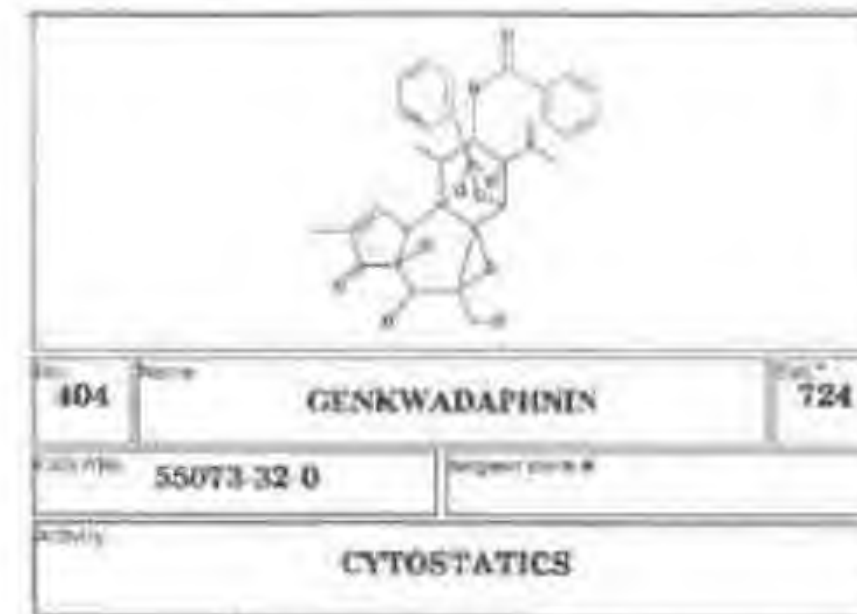
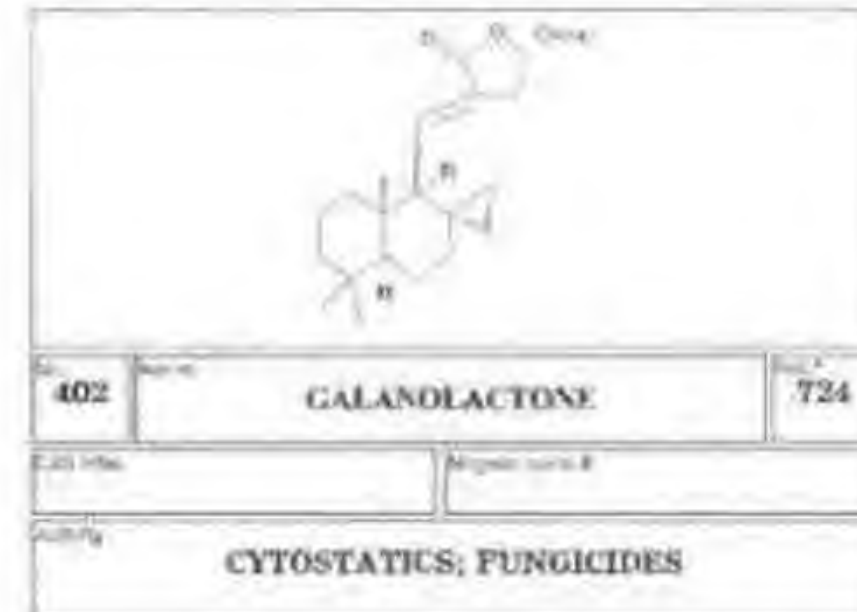
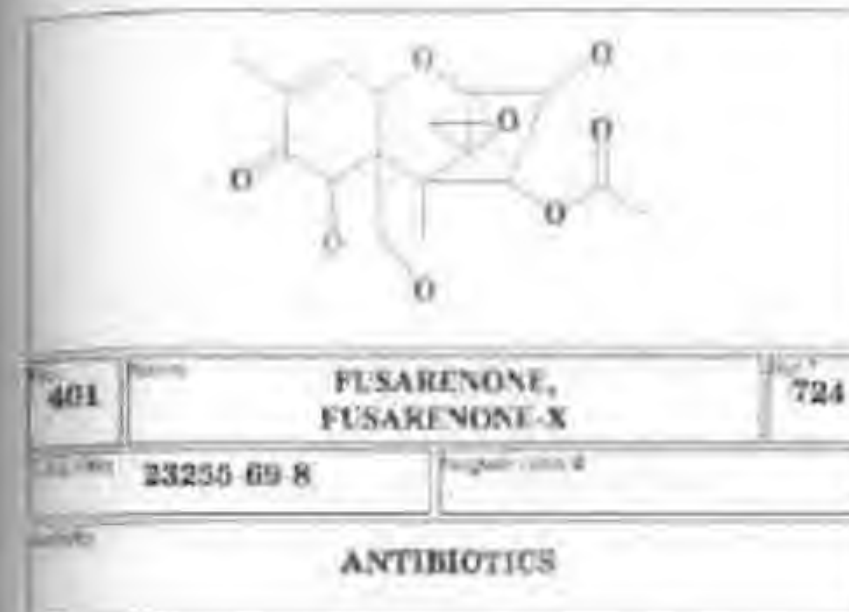
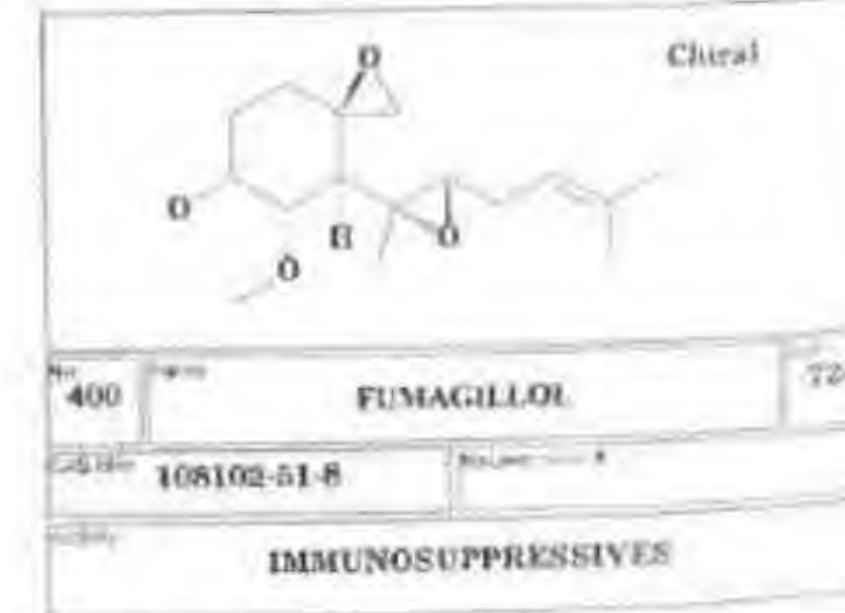
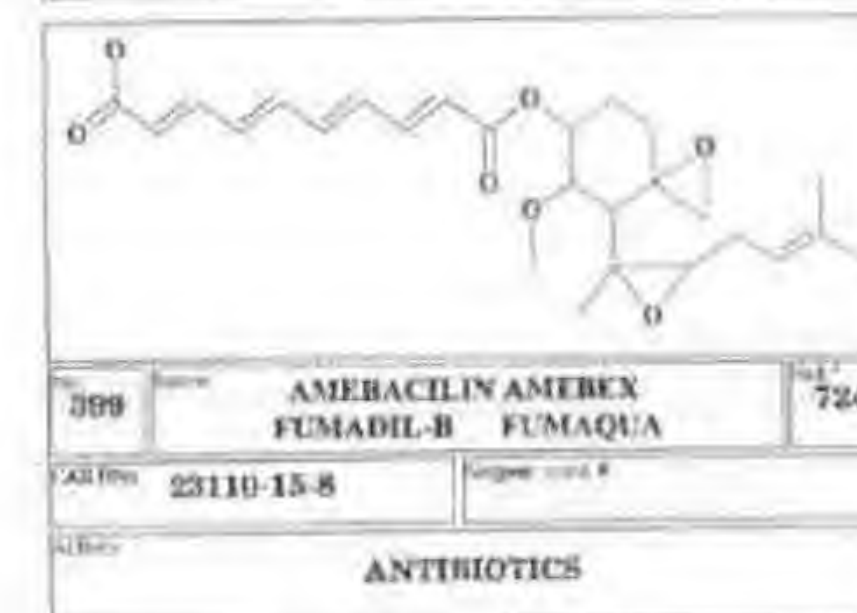
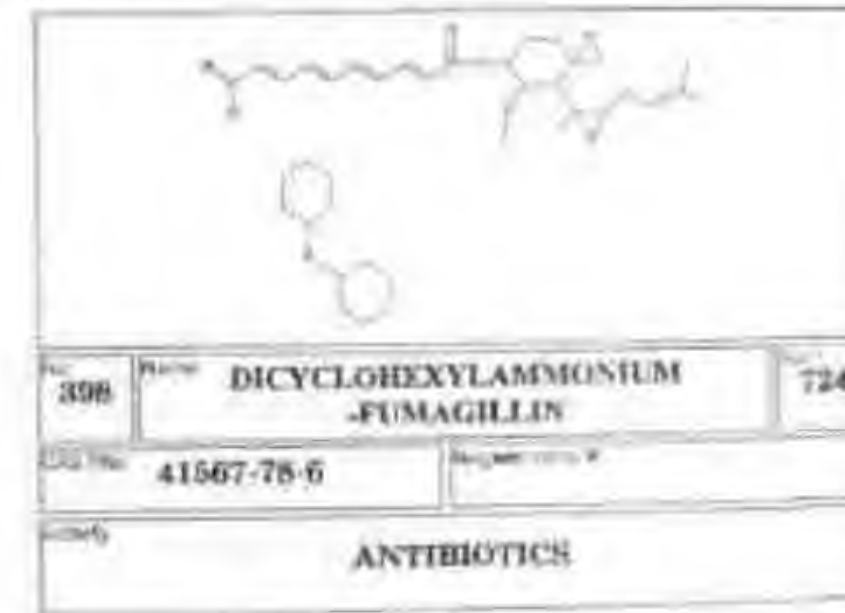
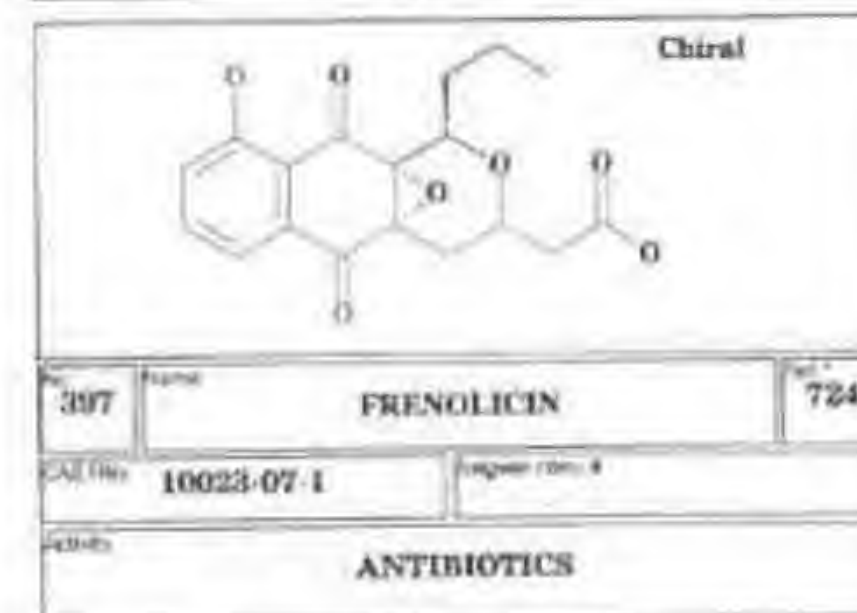
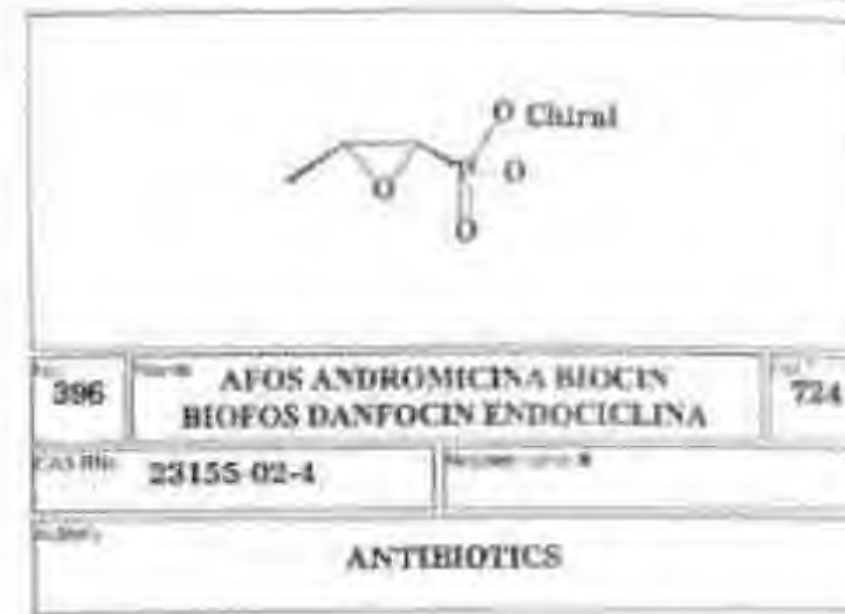
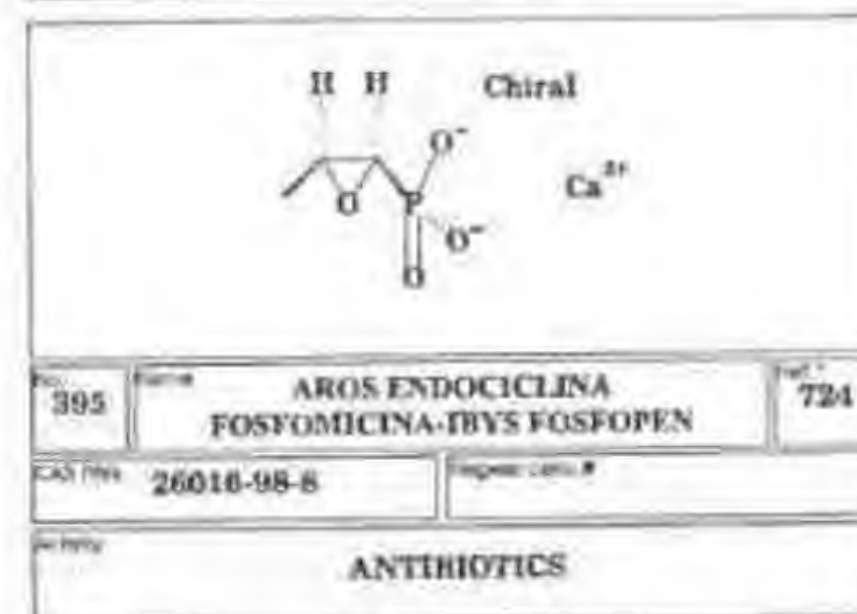
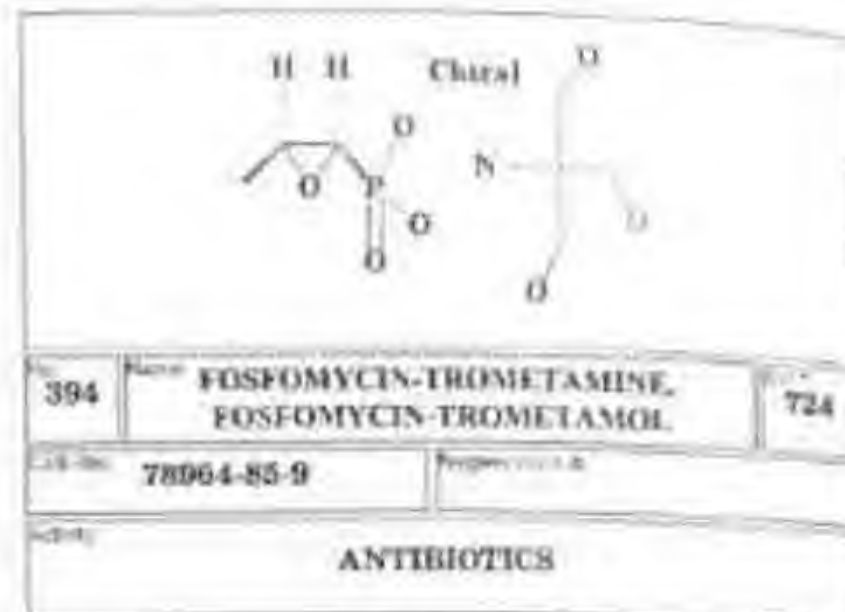
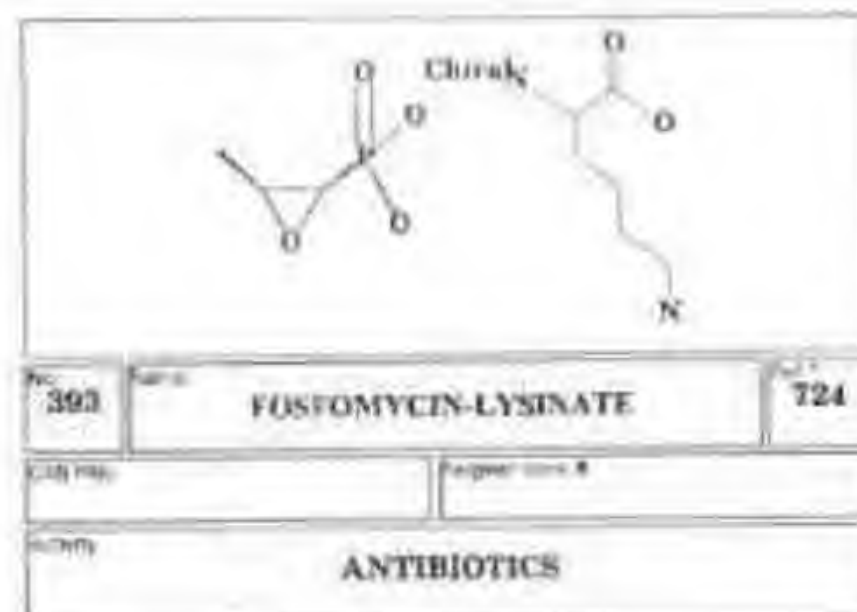
328	Эпоксилупинифолин	724
Синонимы:	Регистр: 000-0-0	
Активность:	CYTOSTATICS	

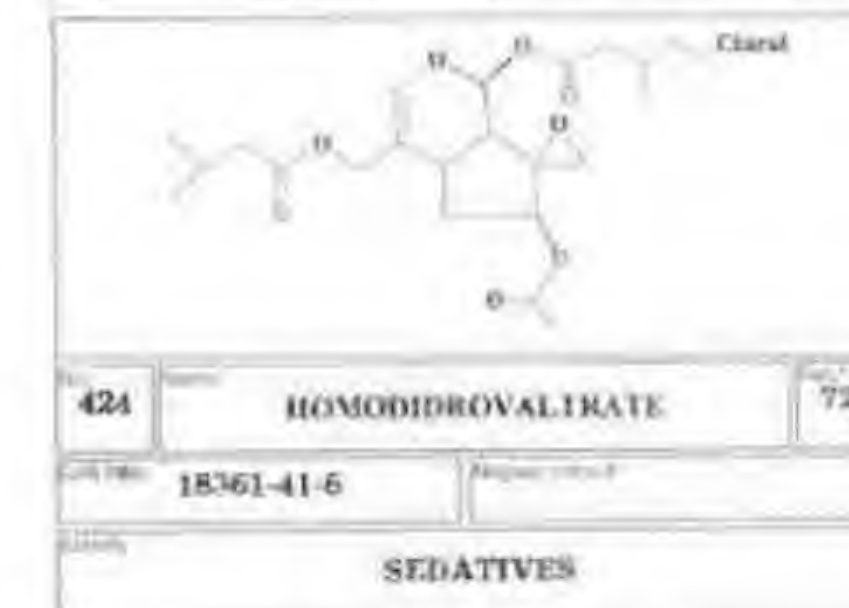
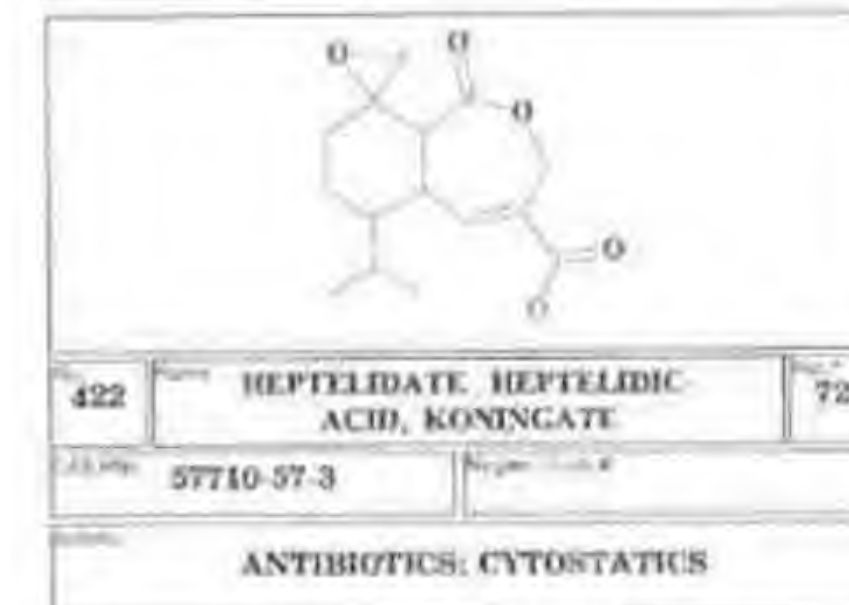
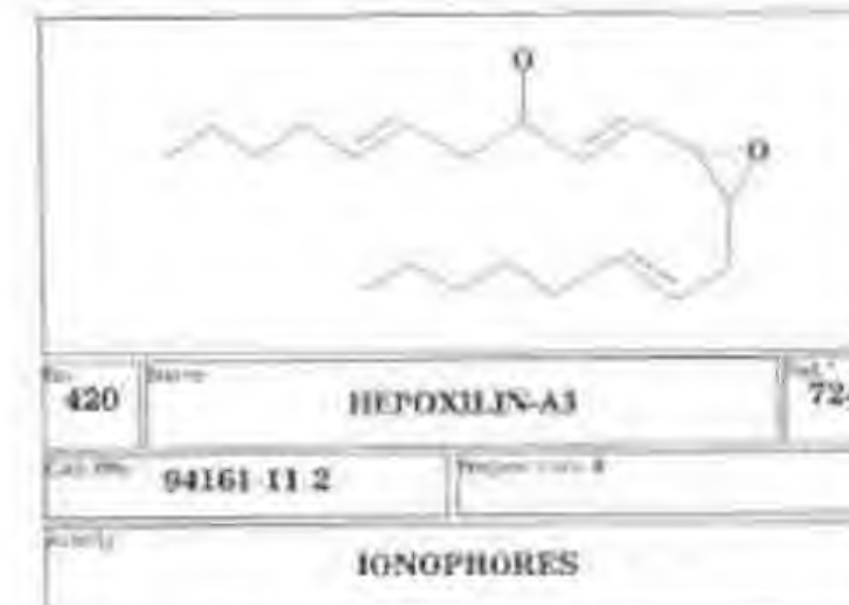
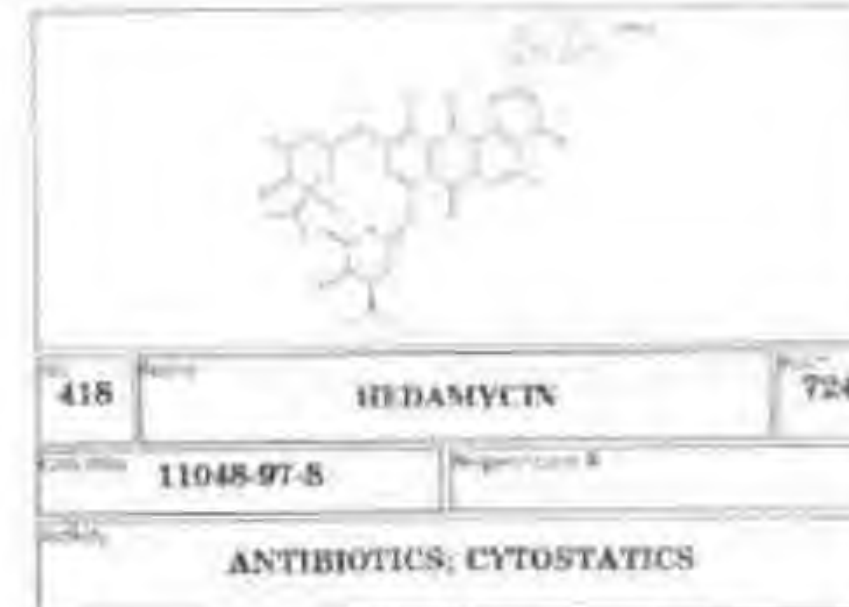
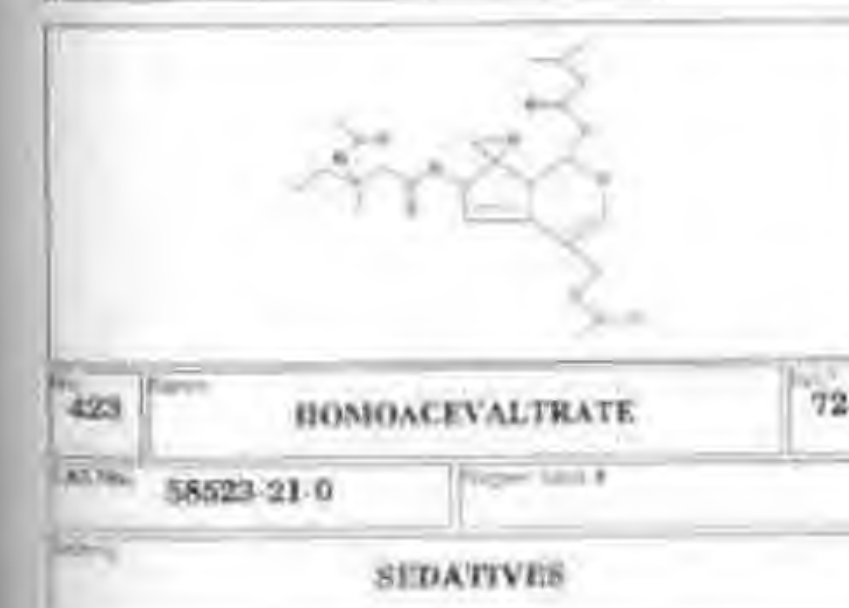
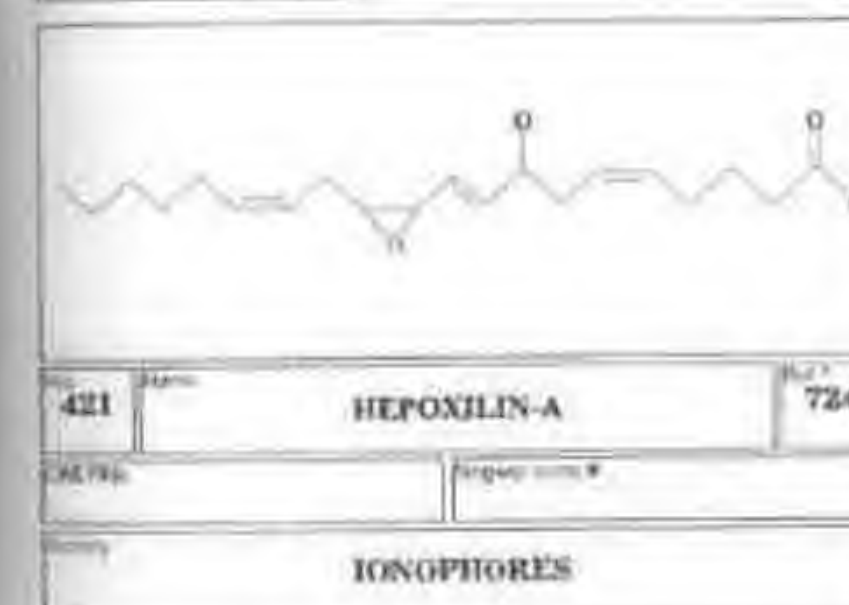
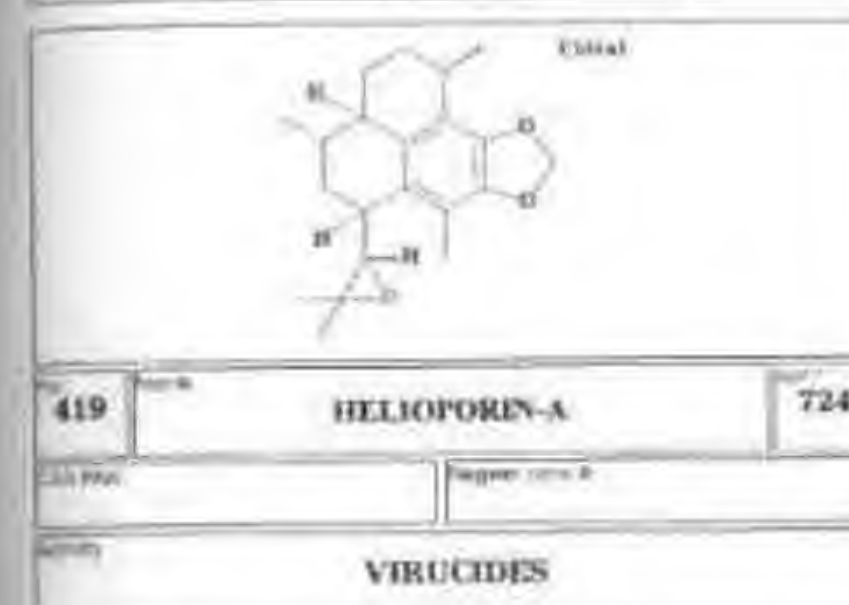
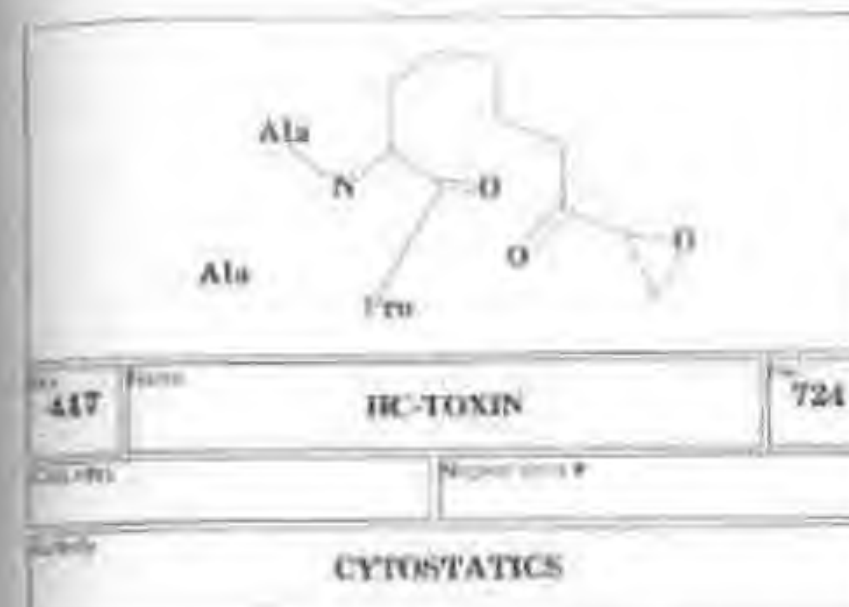
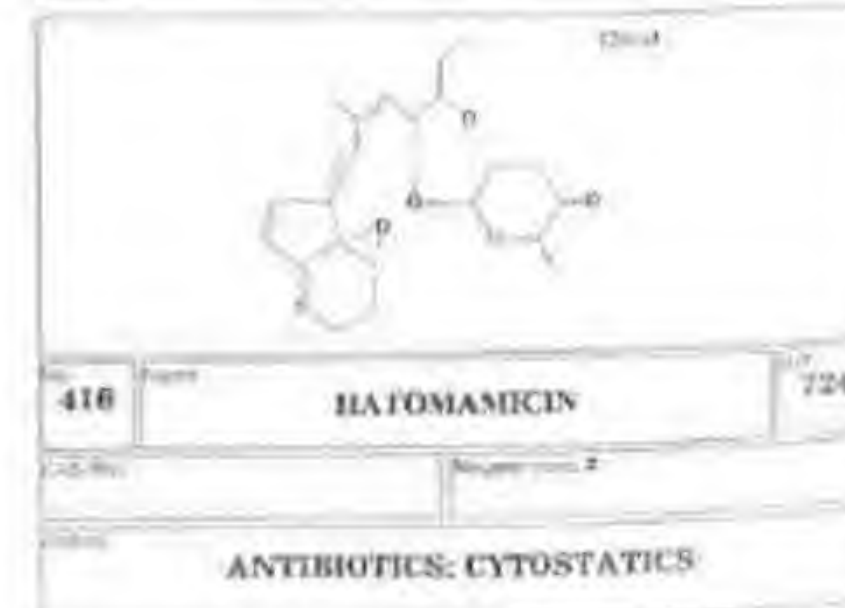
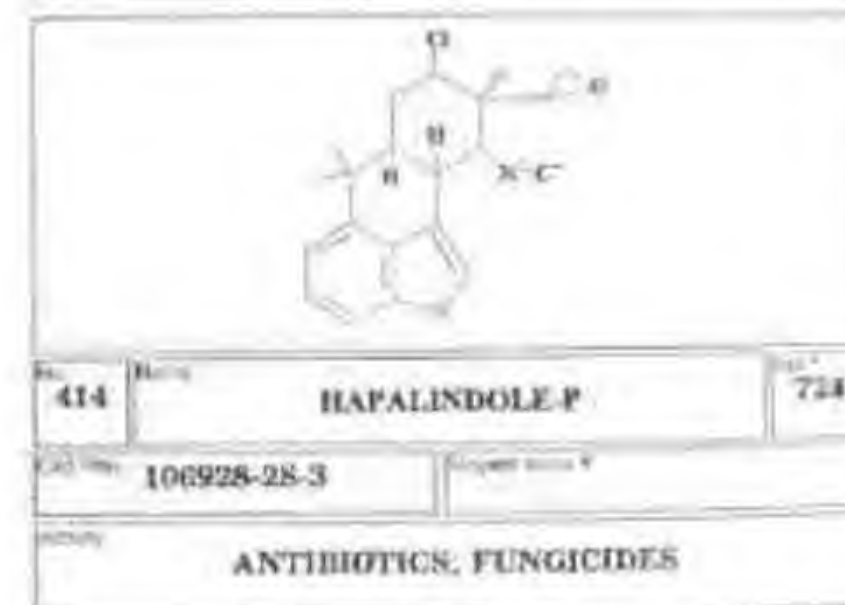
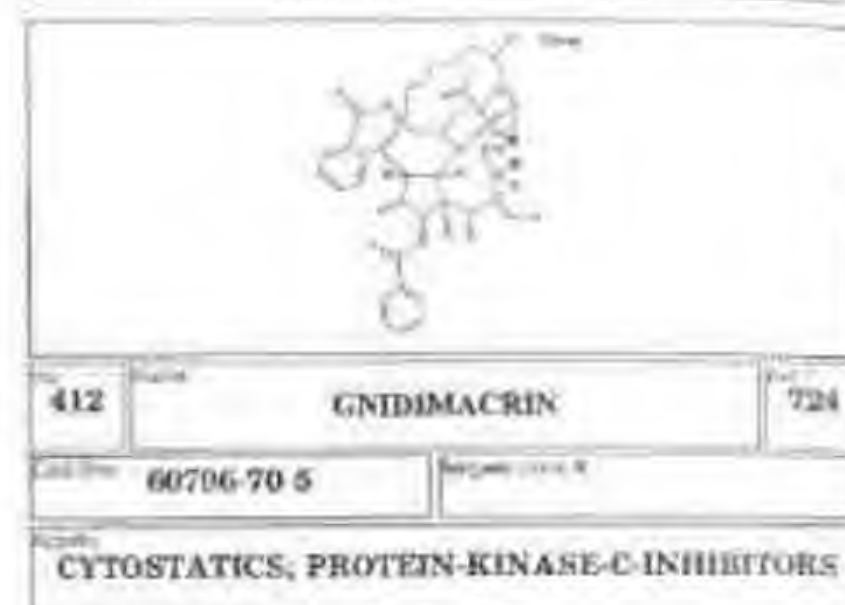
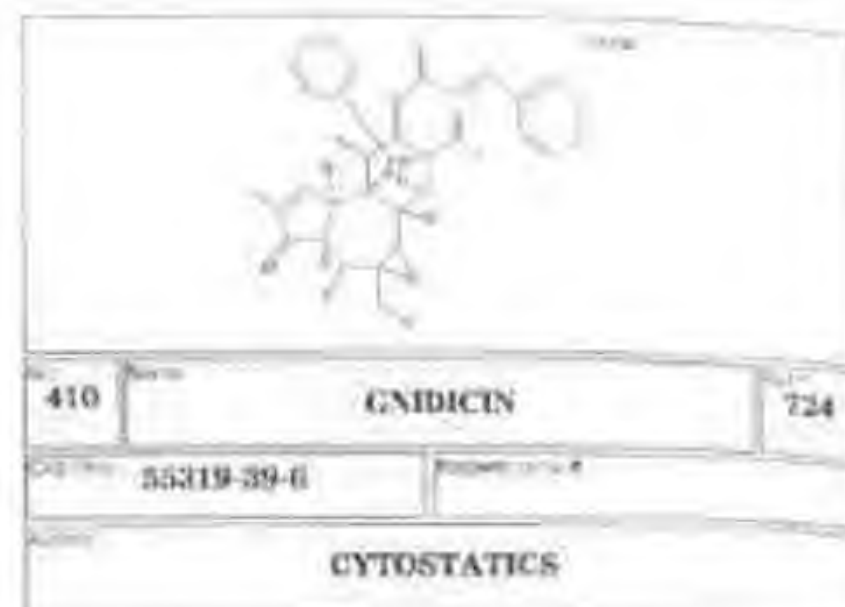
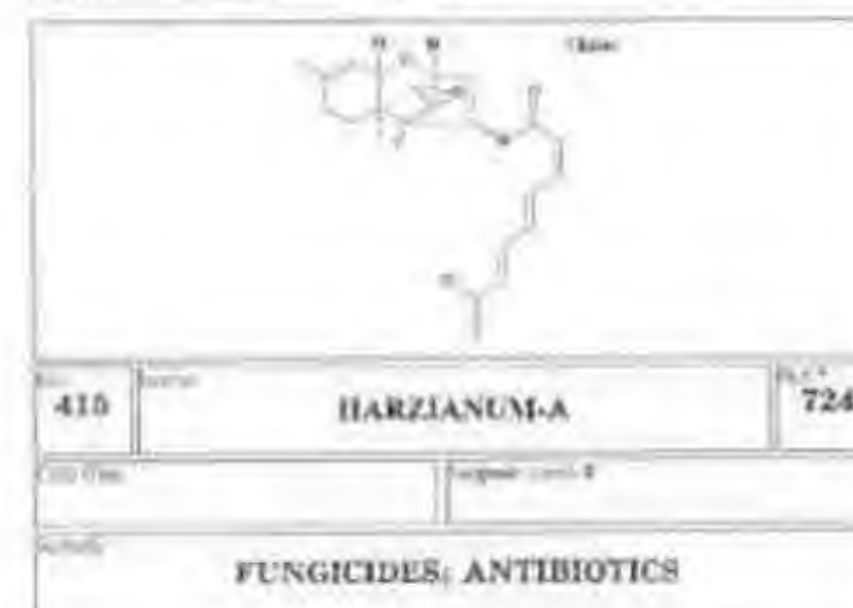
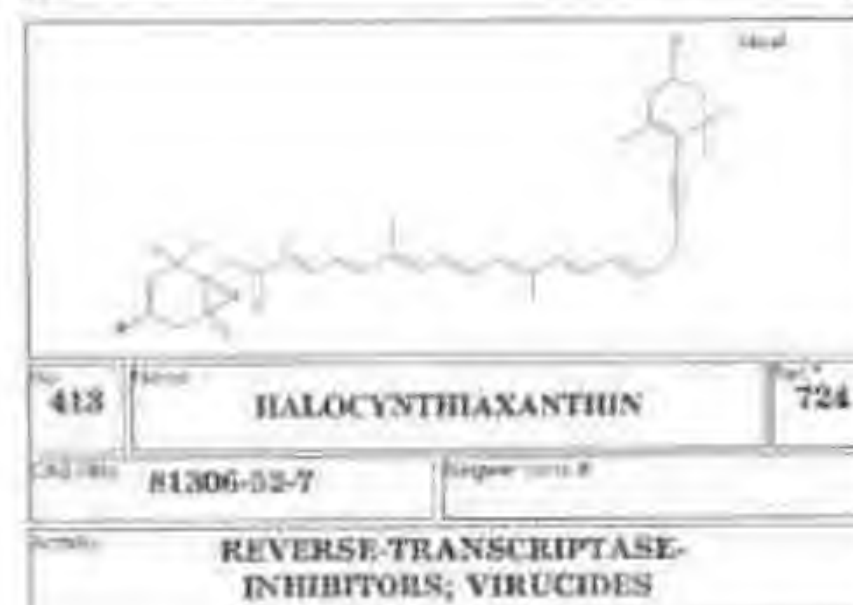
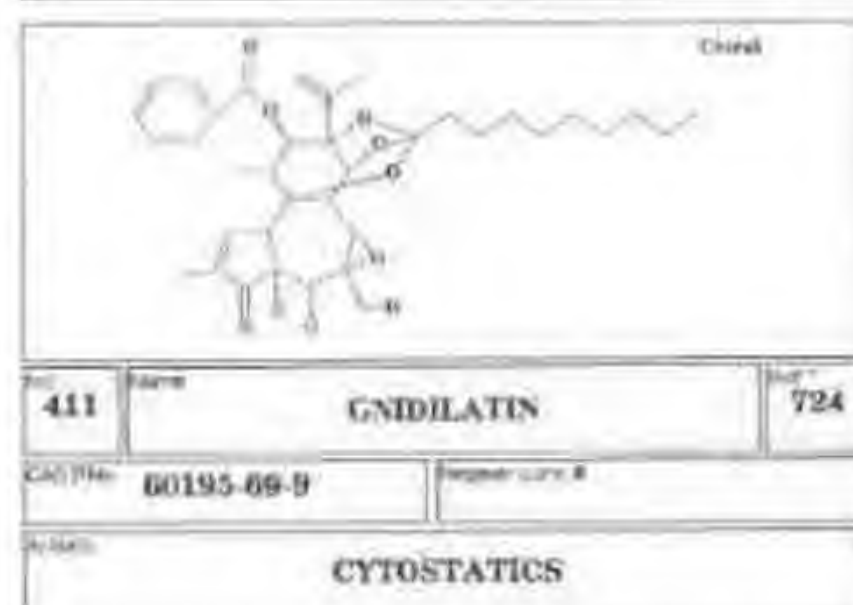
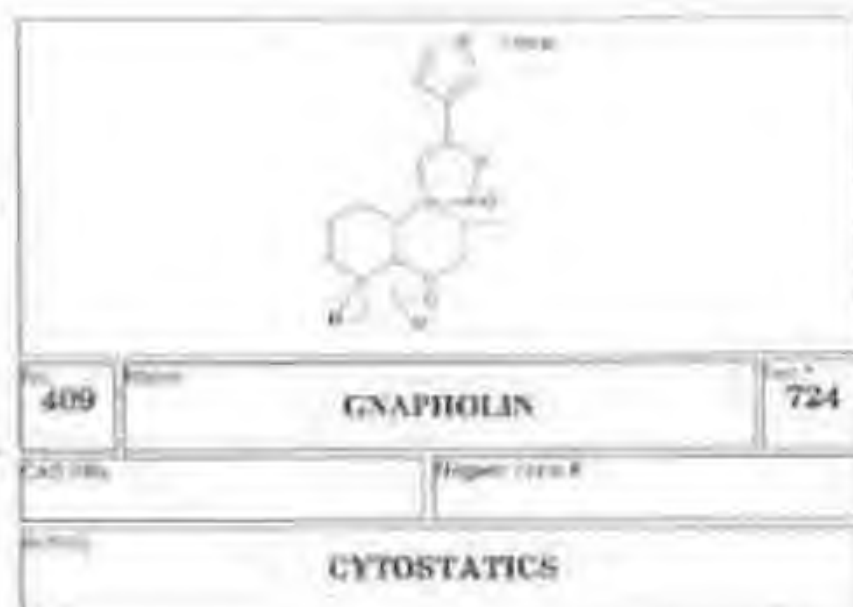


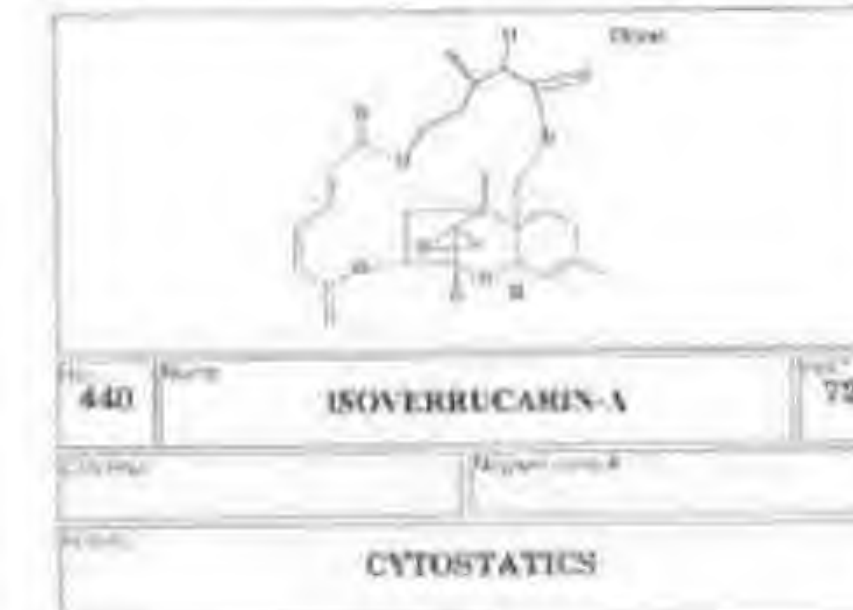
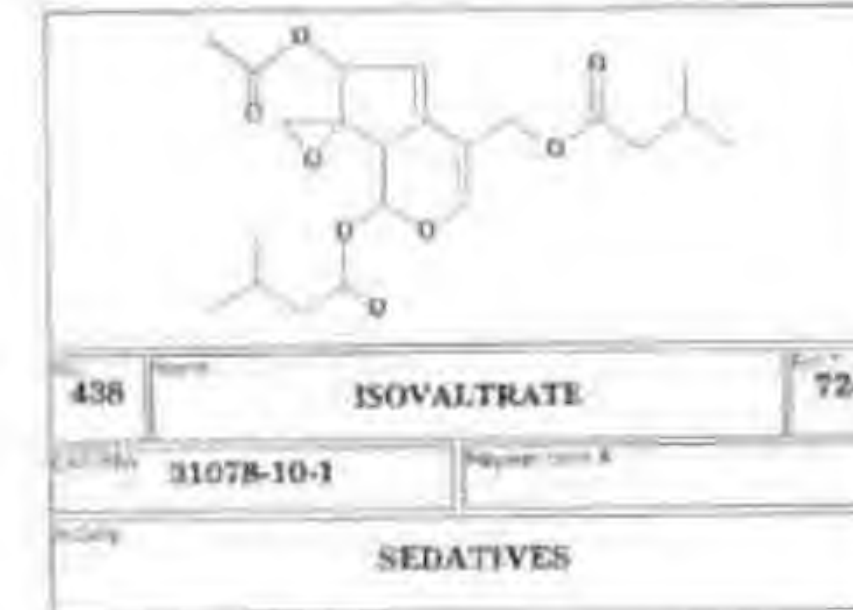
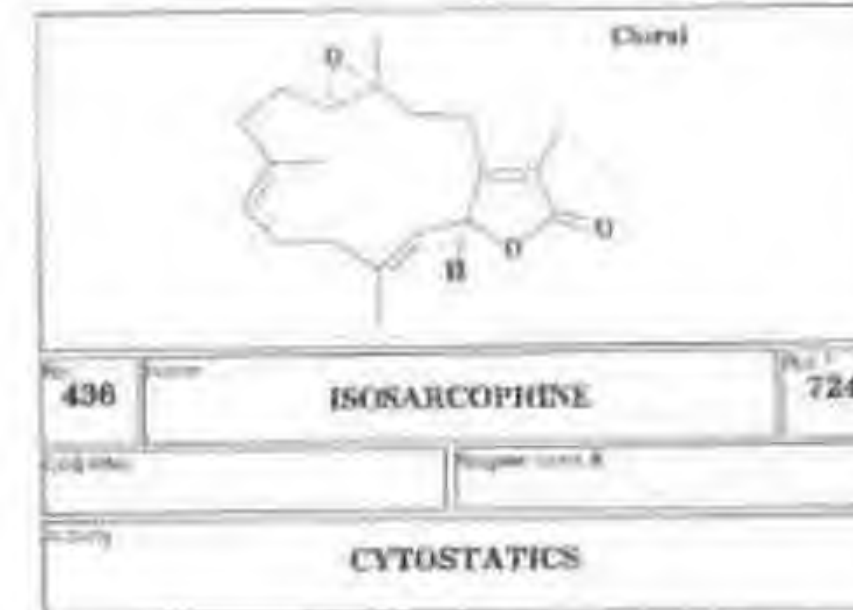
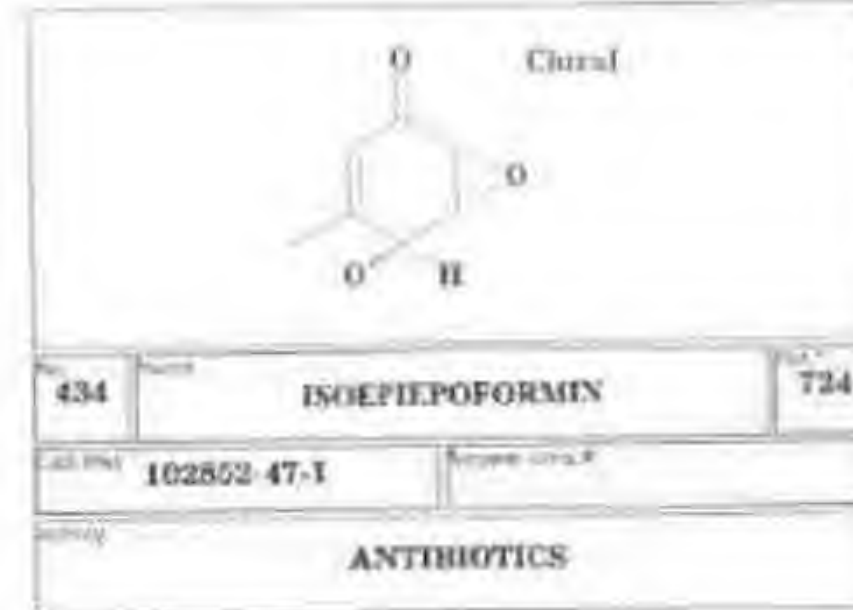
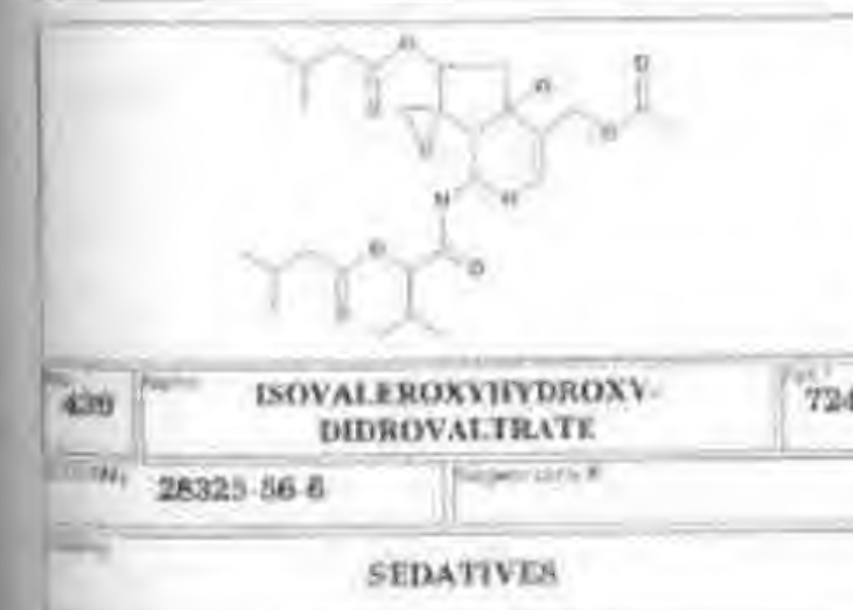
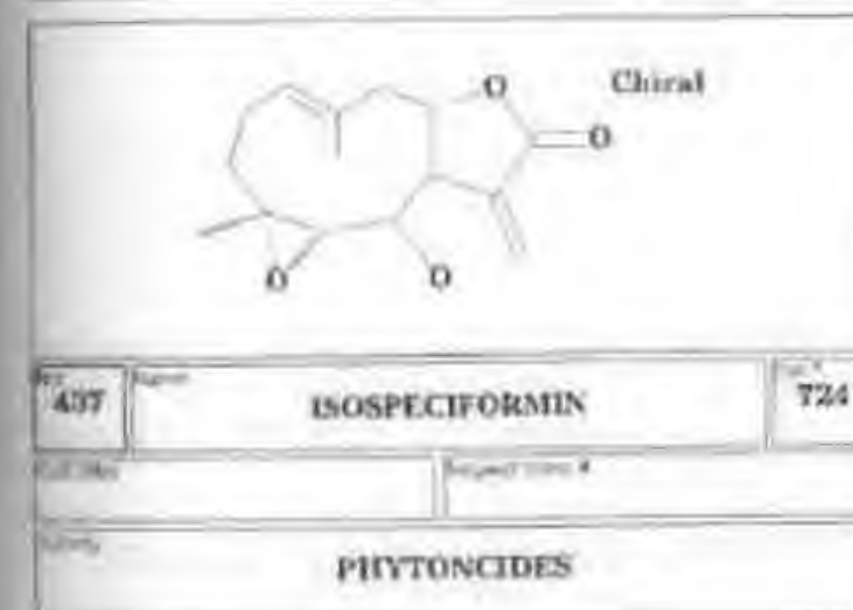
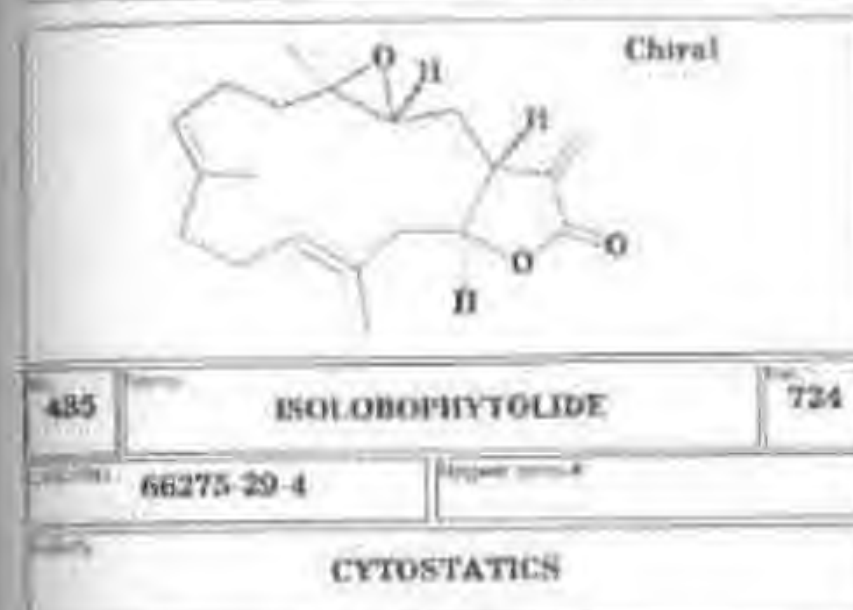
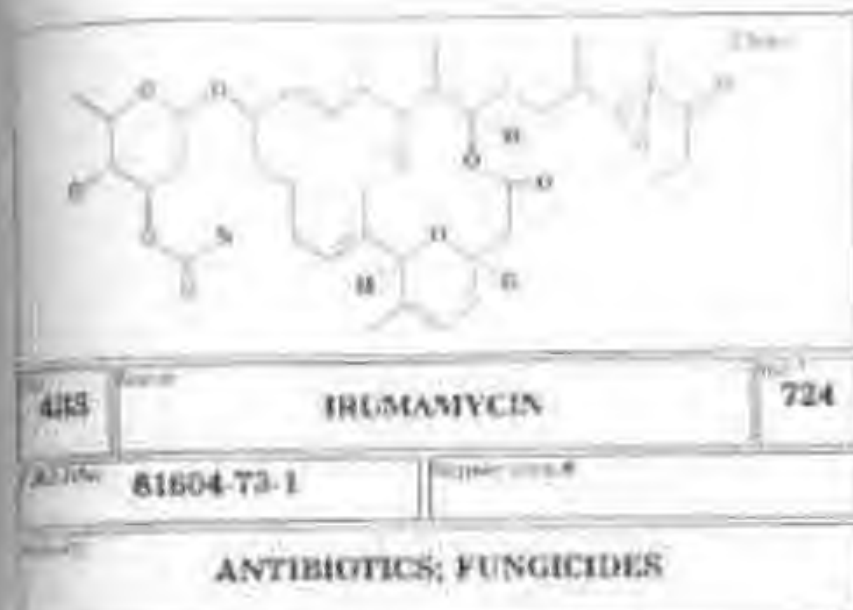
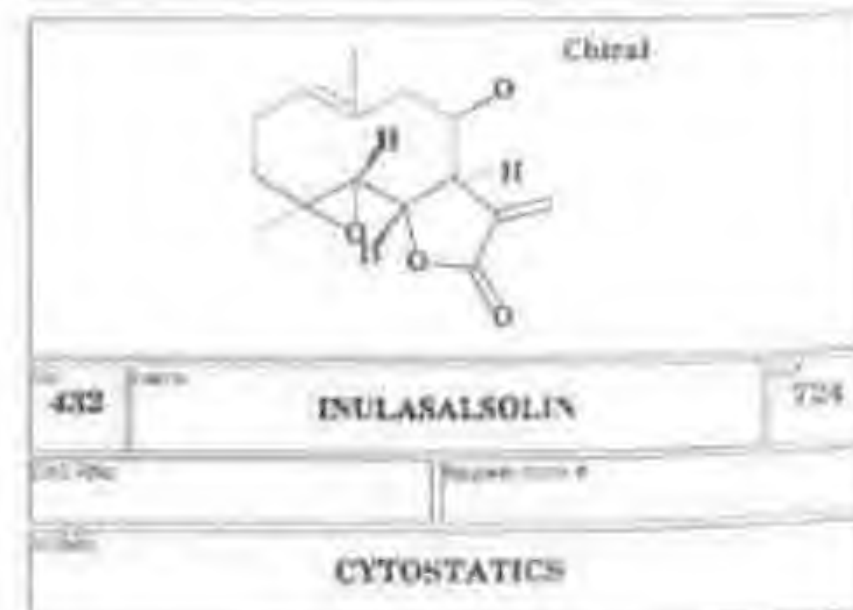
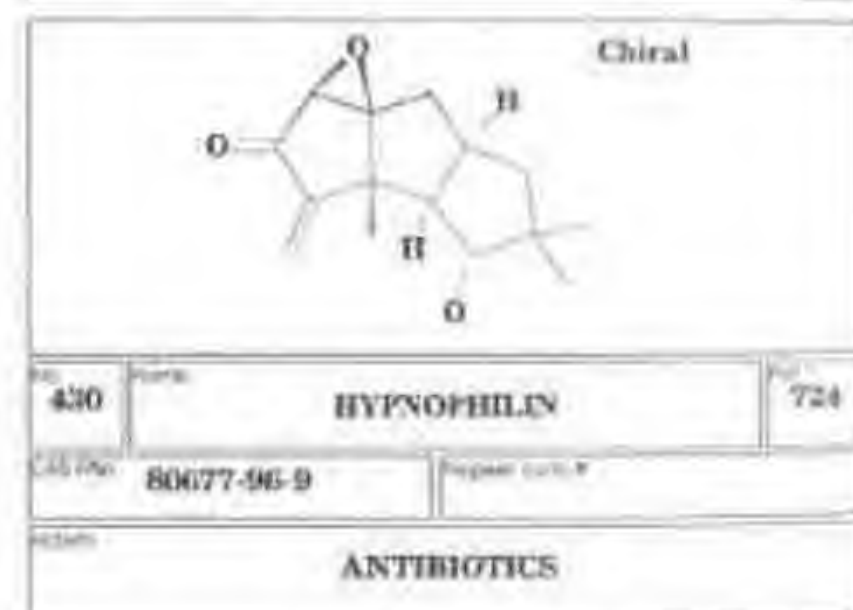
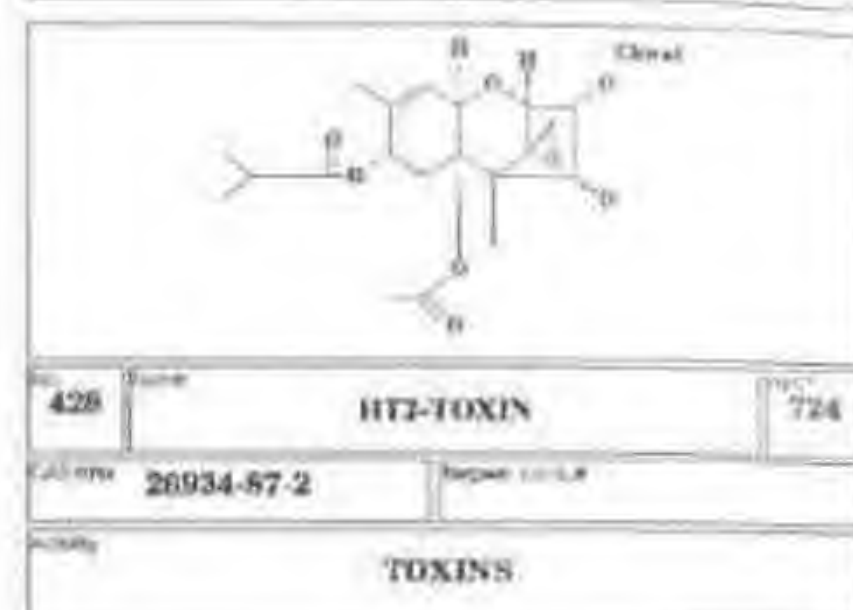
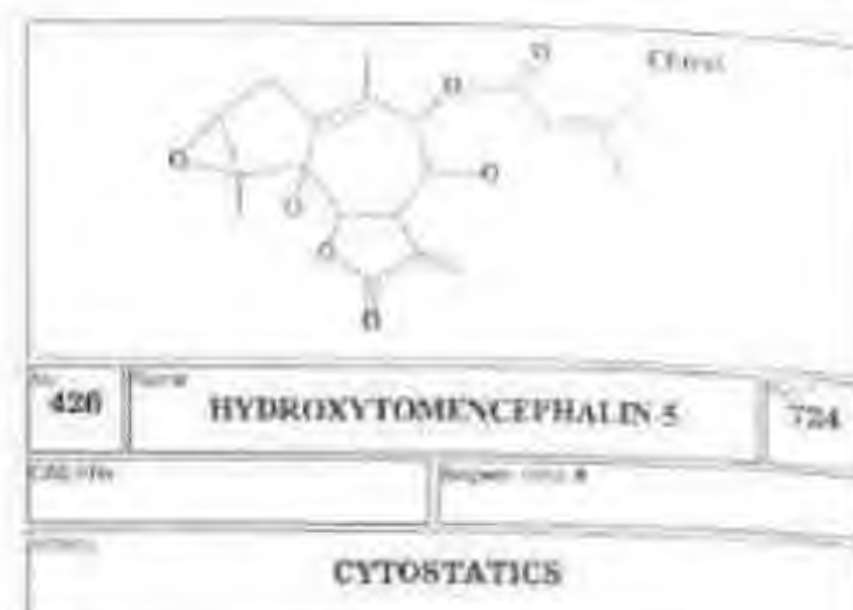
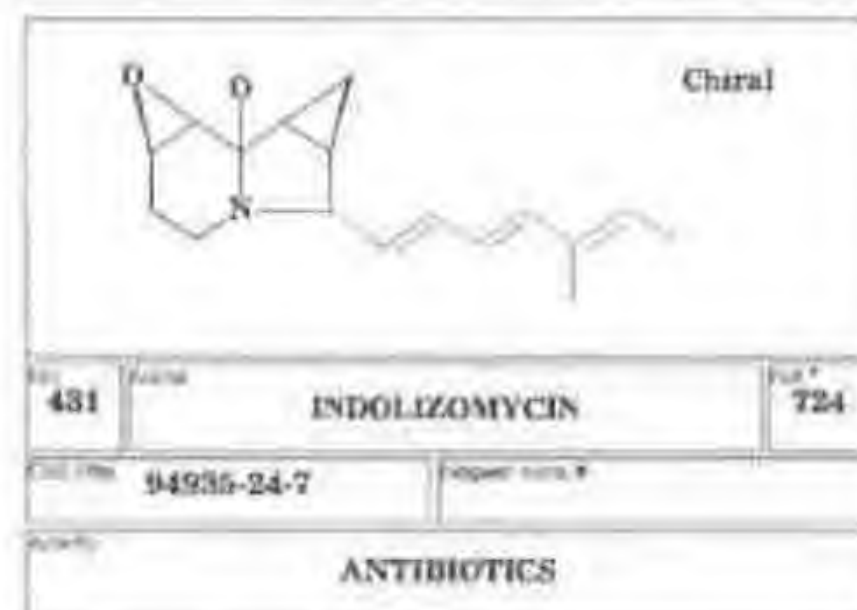
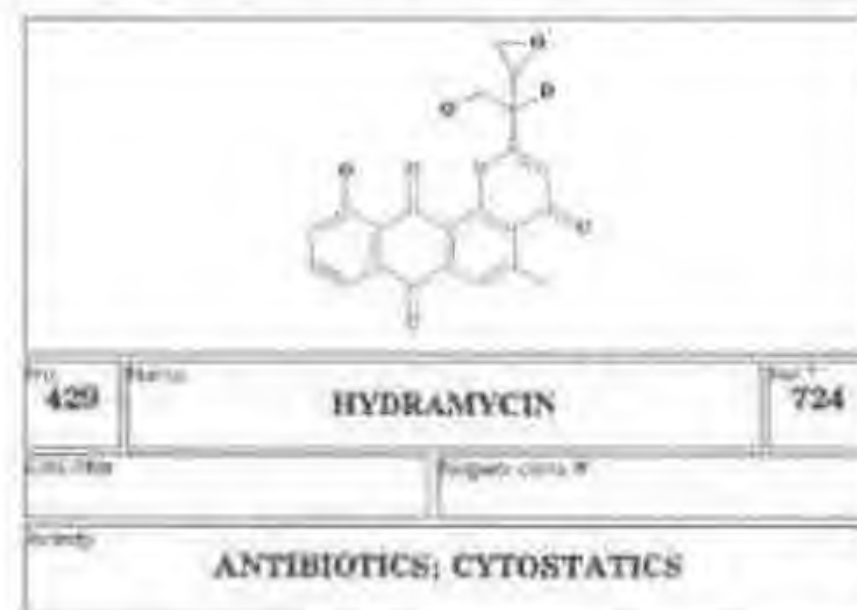
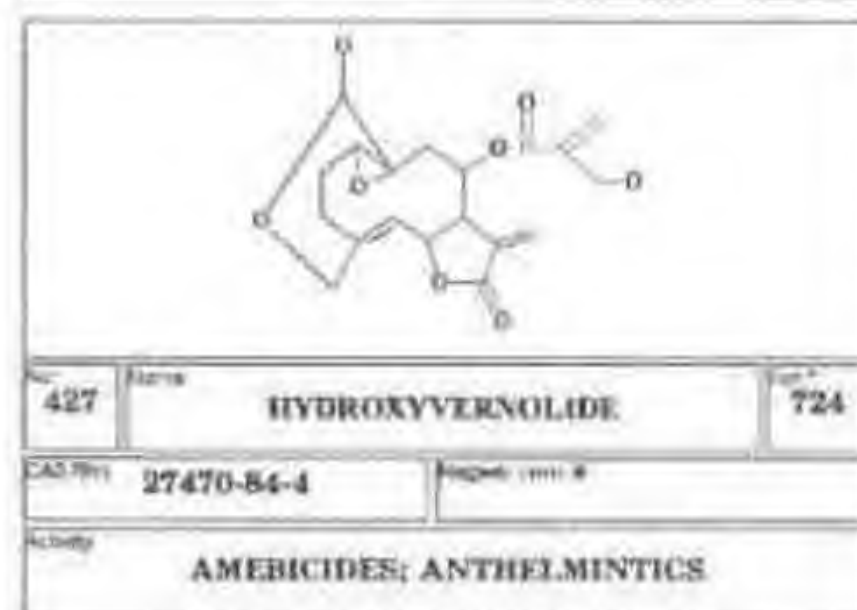
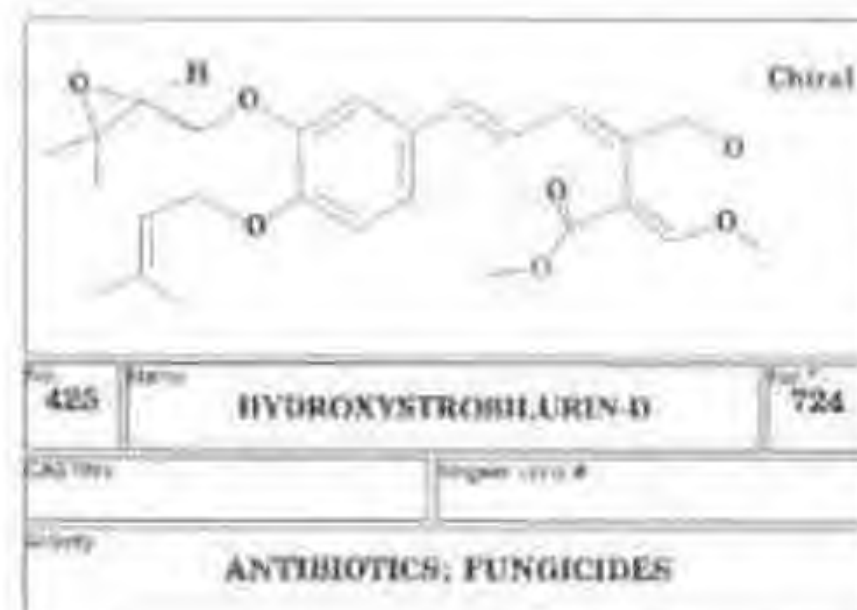


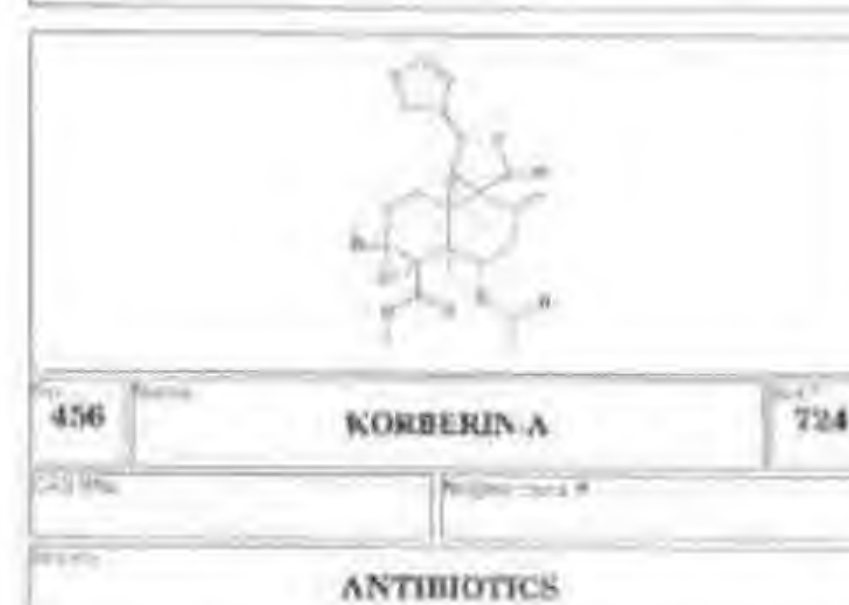
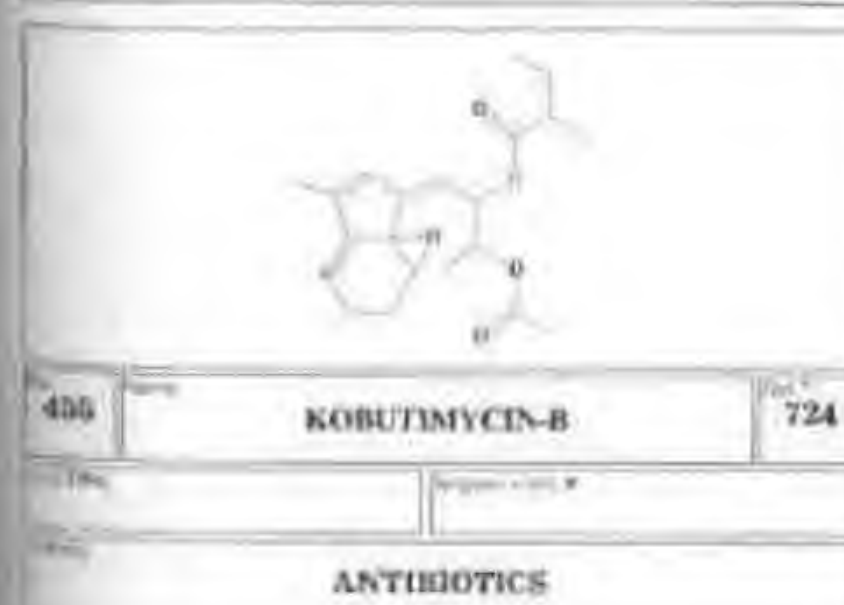
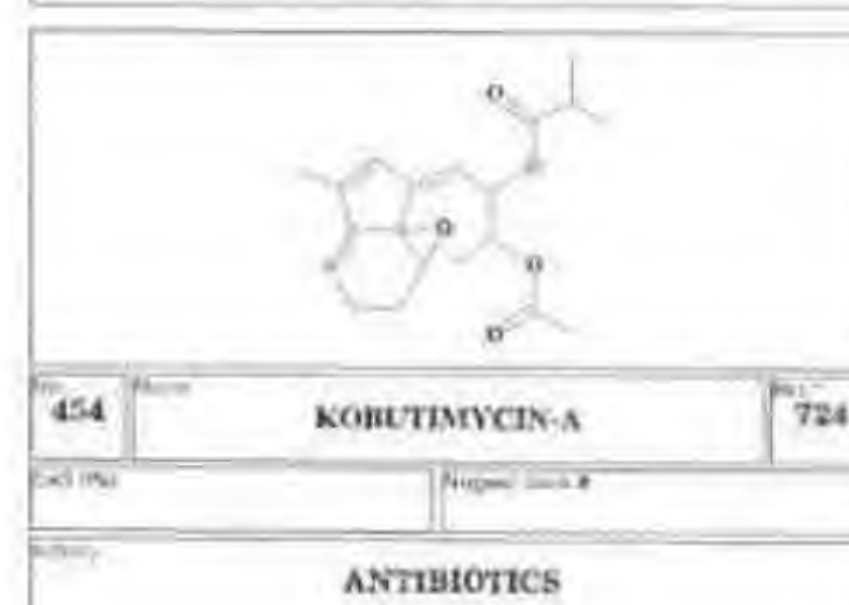
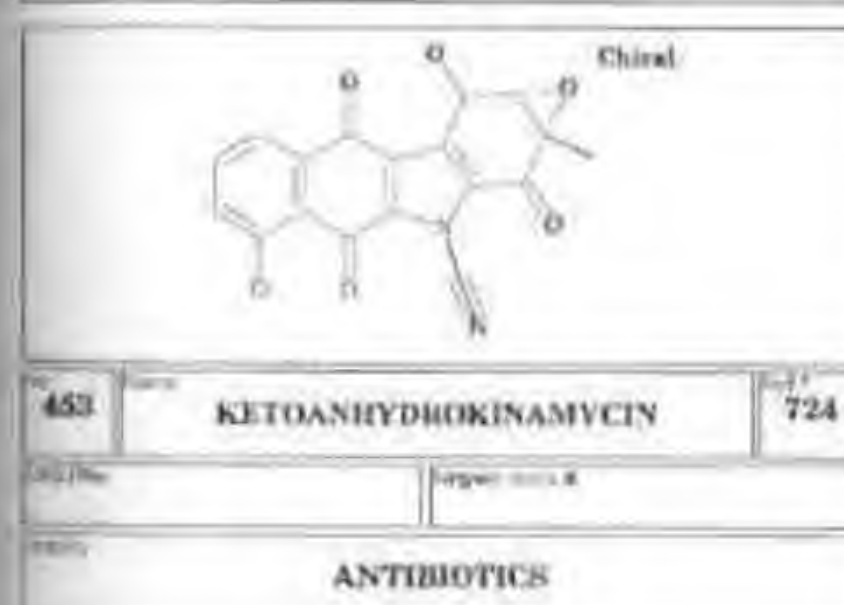
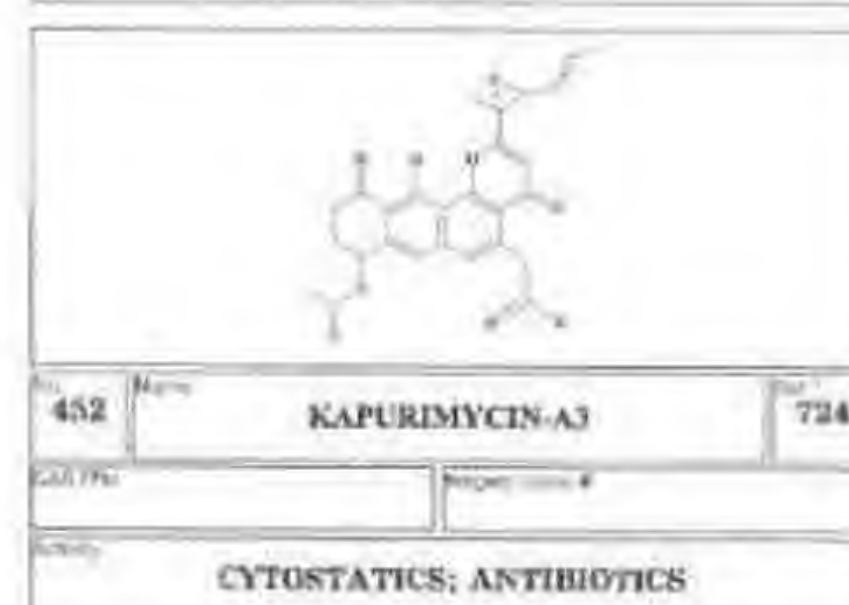
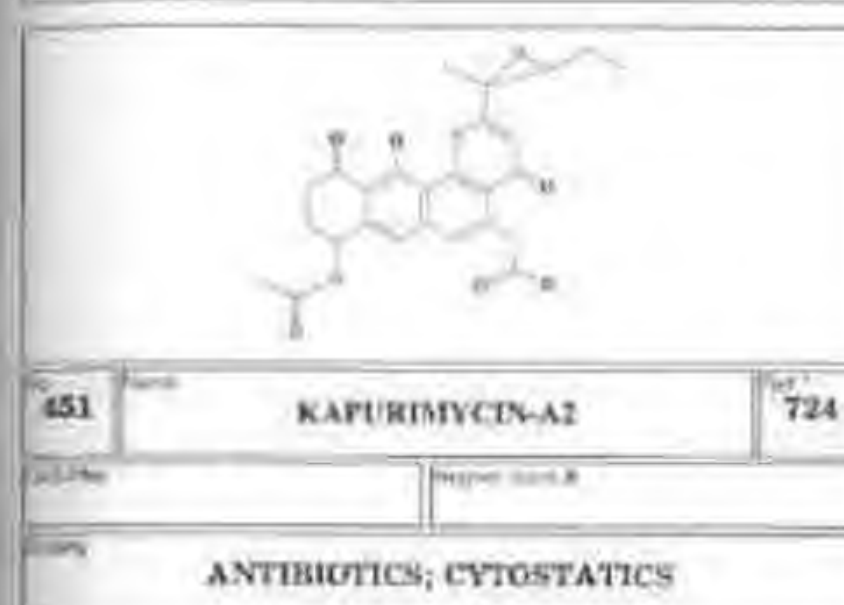
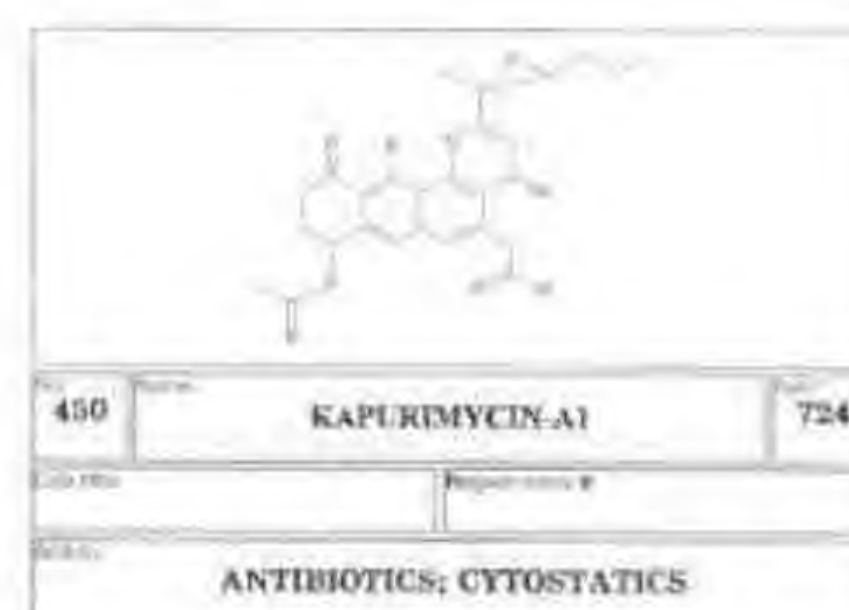
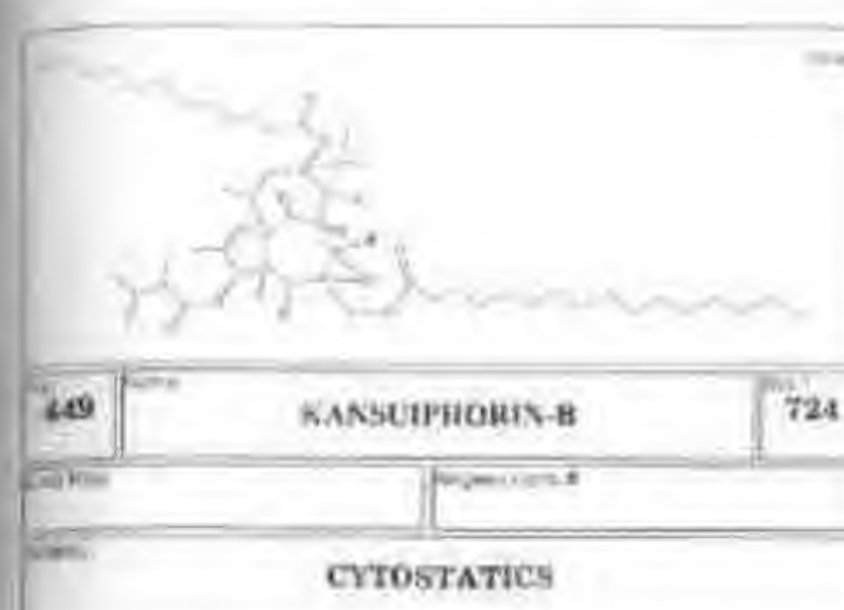
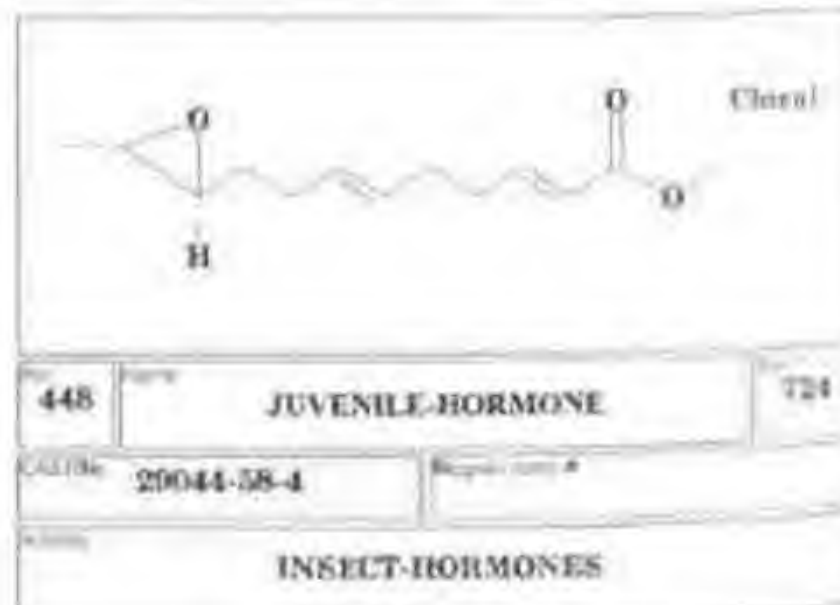
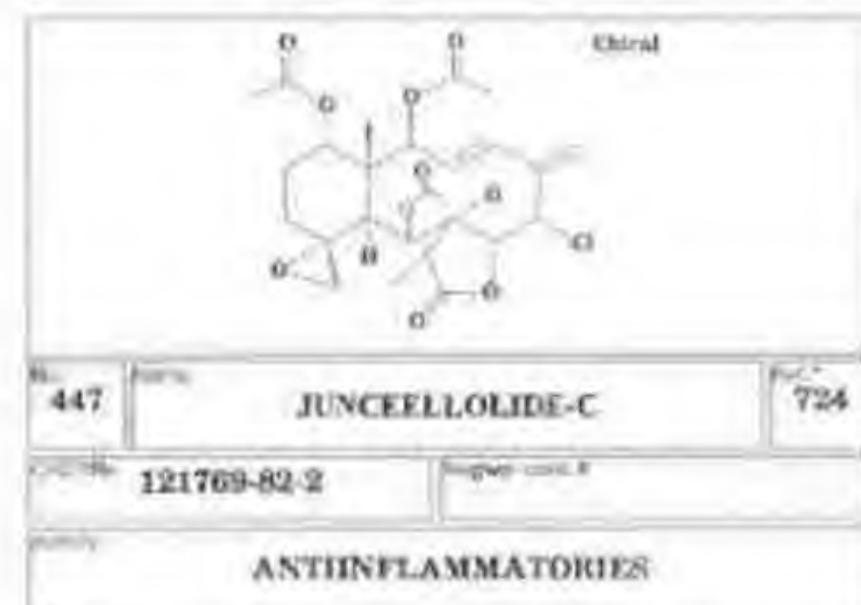
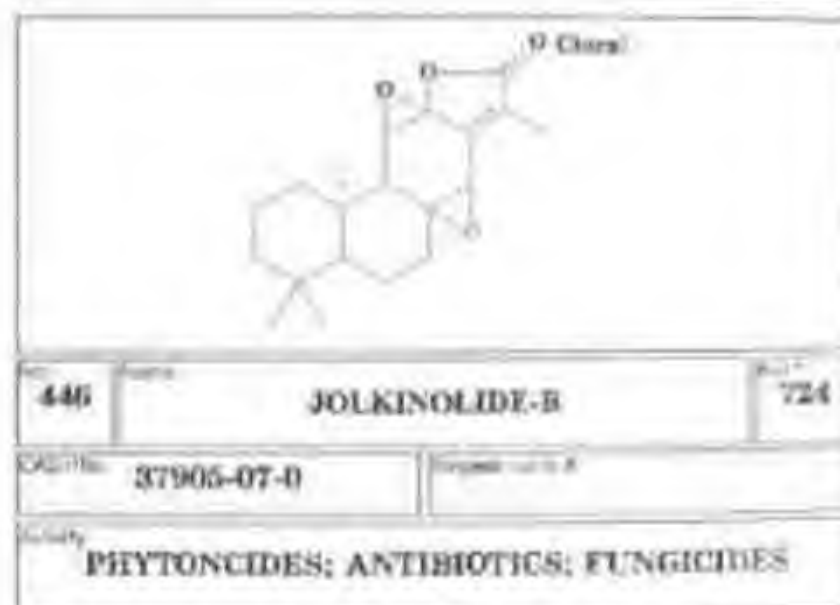
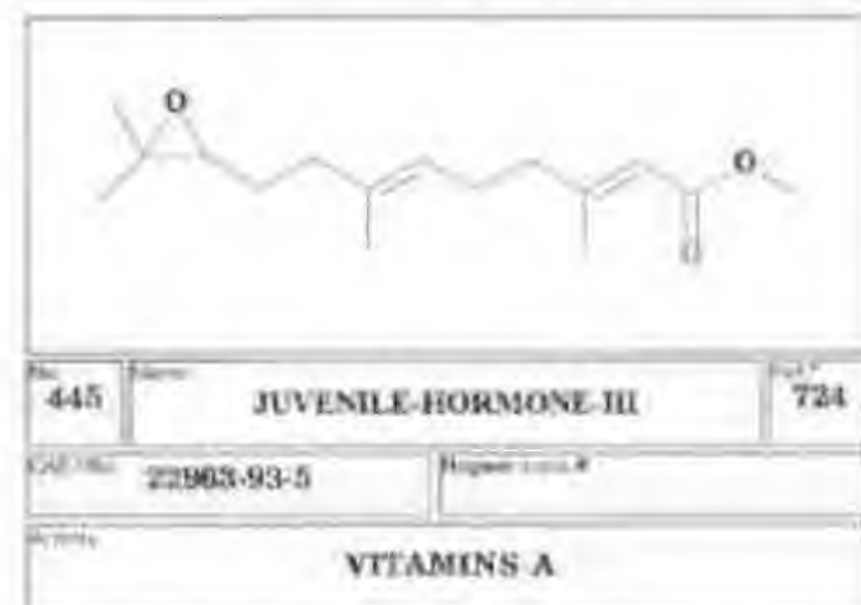
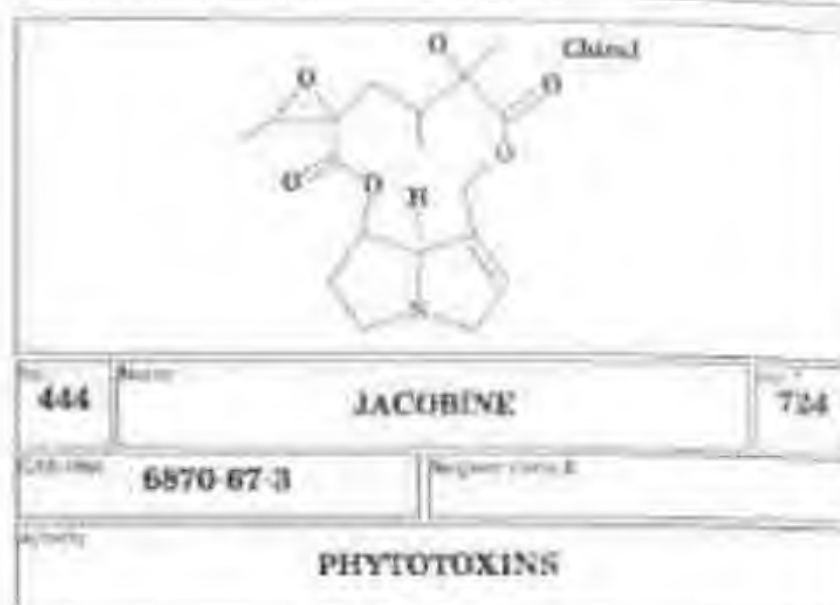
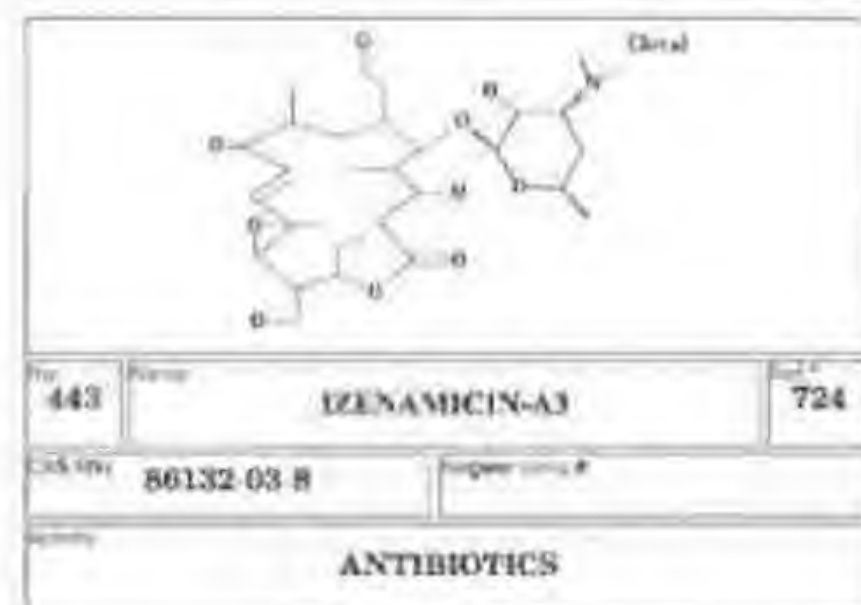
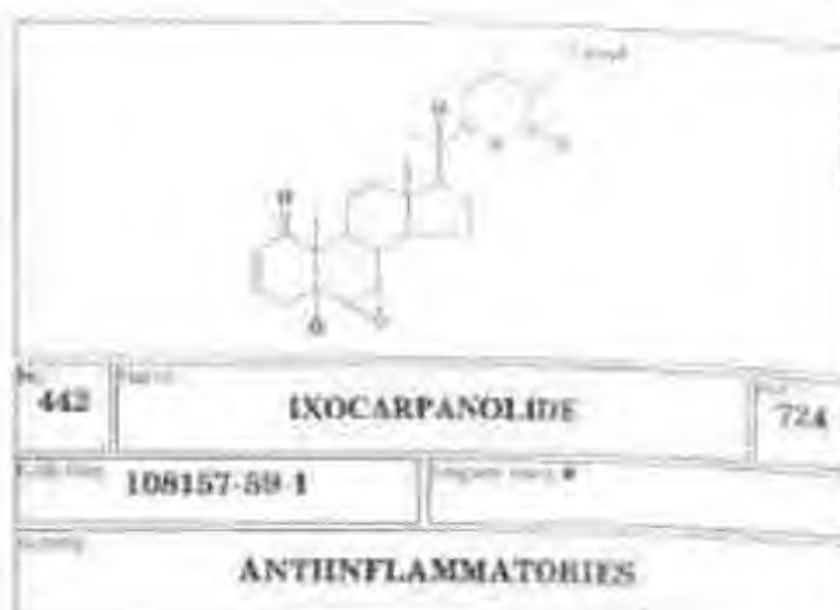
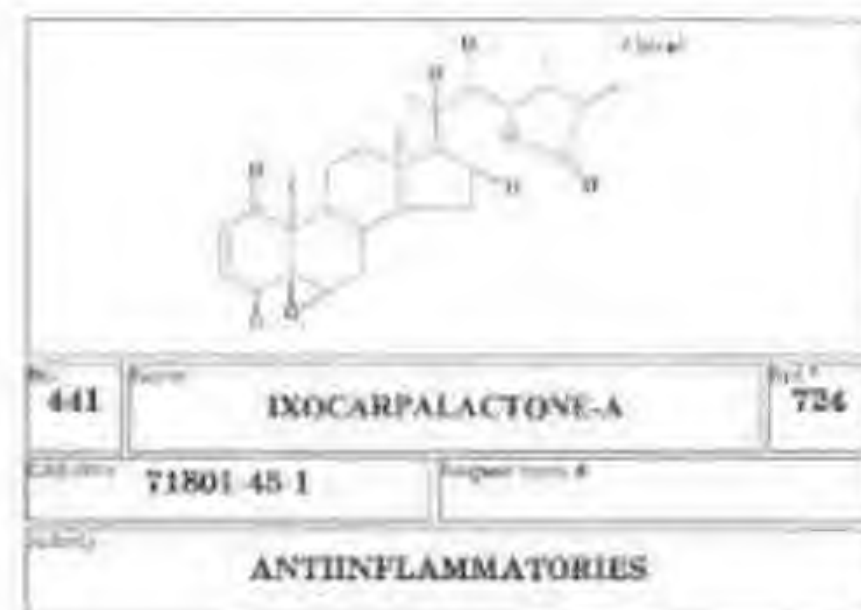


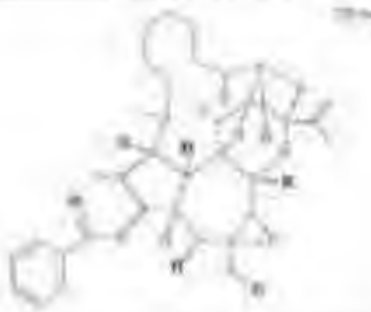
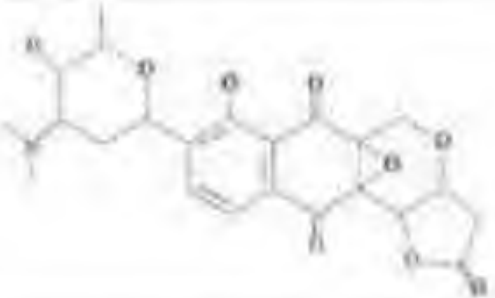

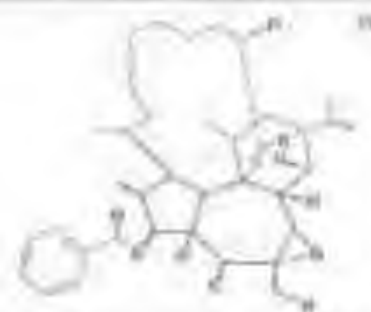


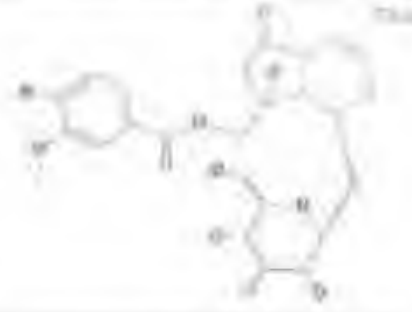

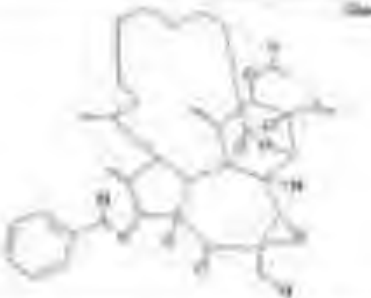





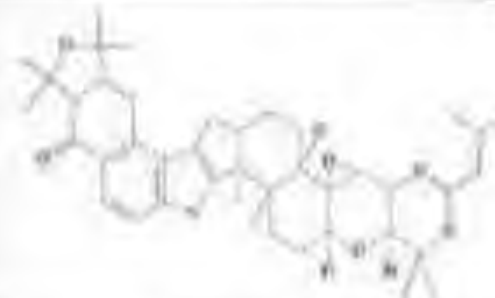
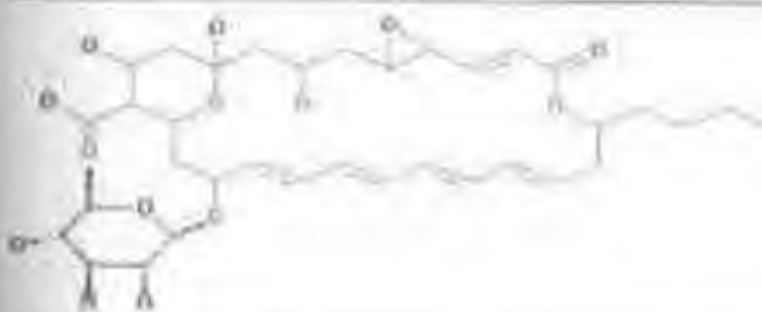



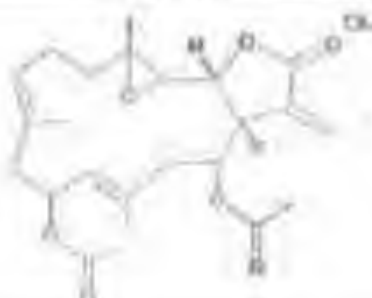
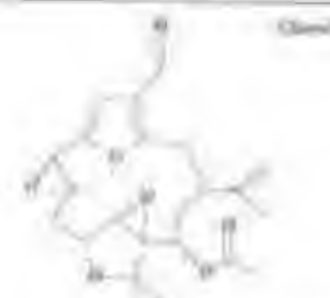
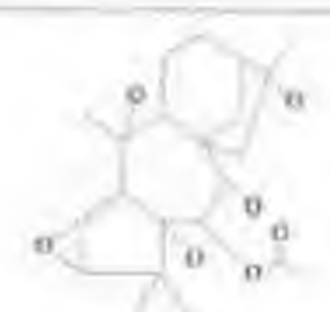


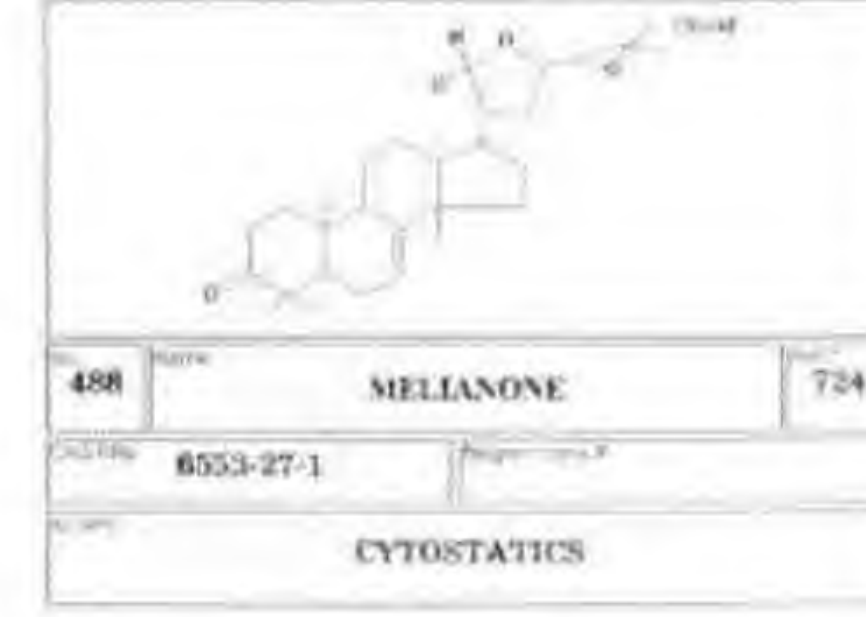
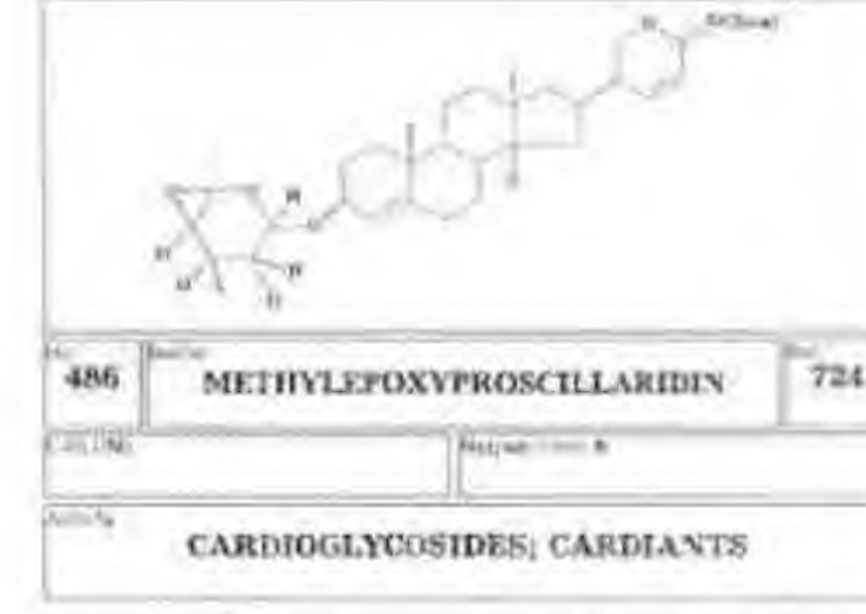
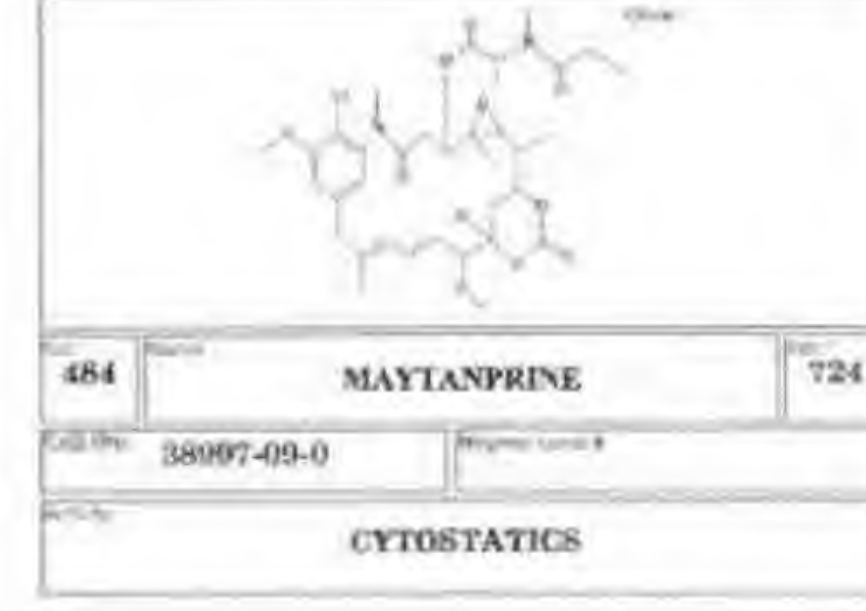
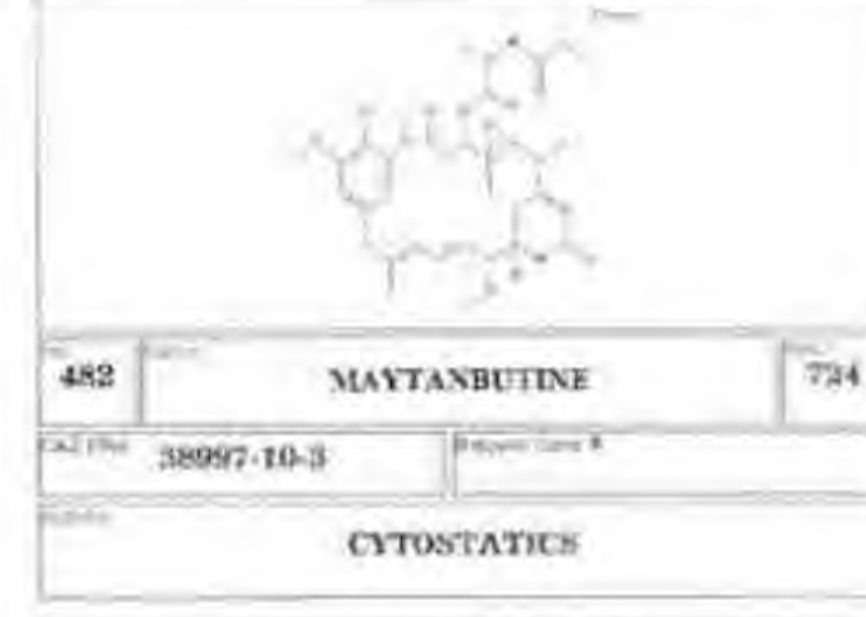
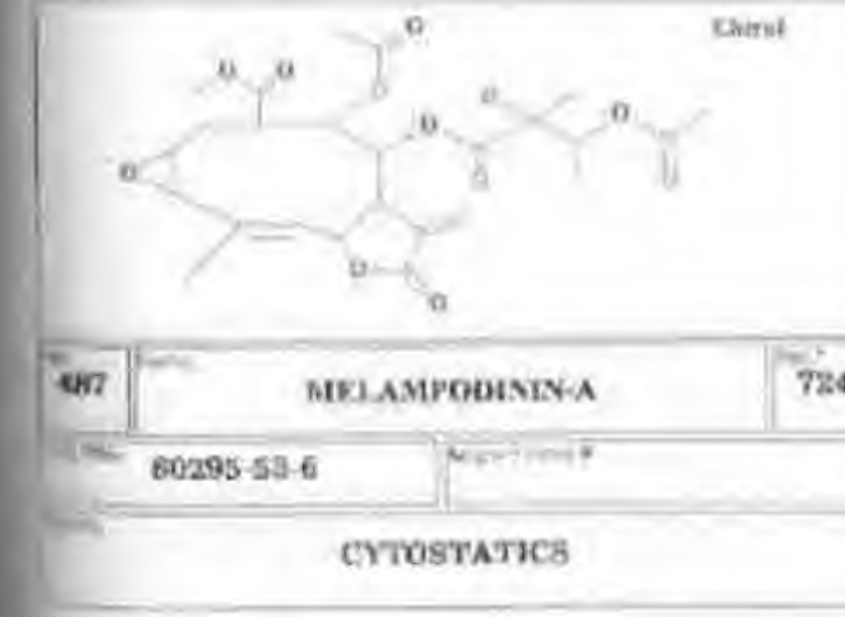
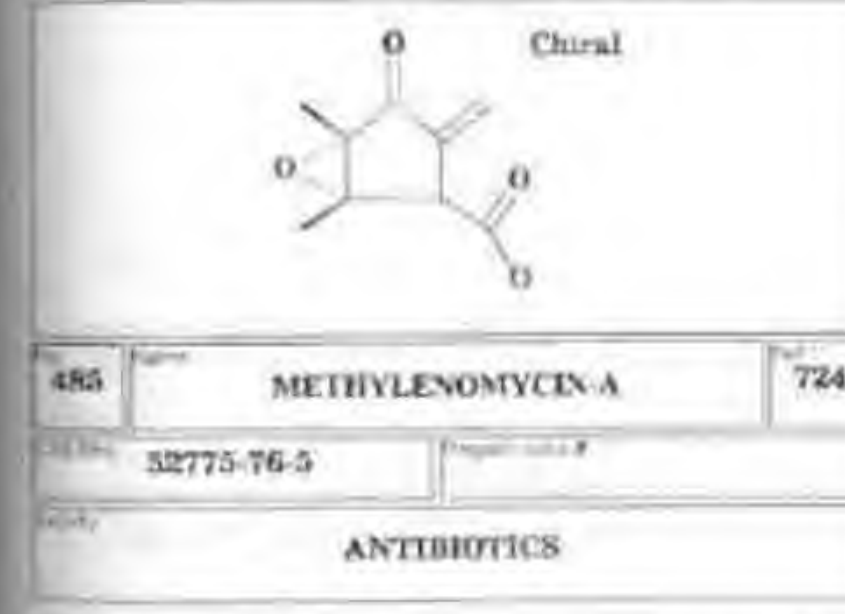
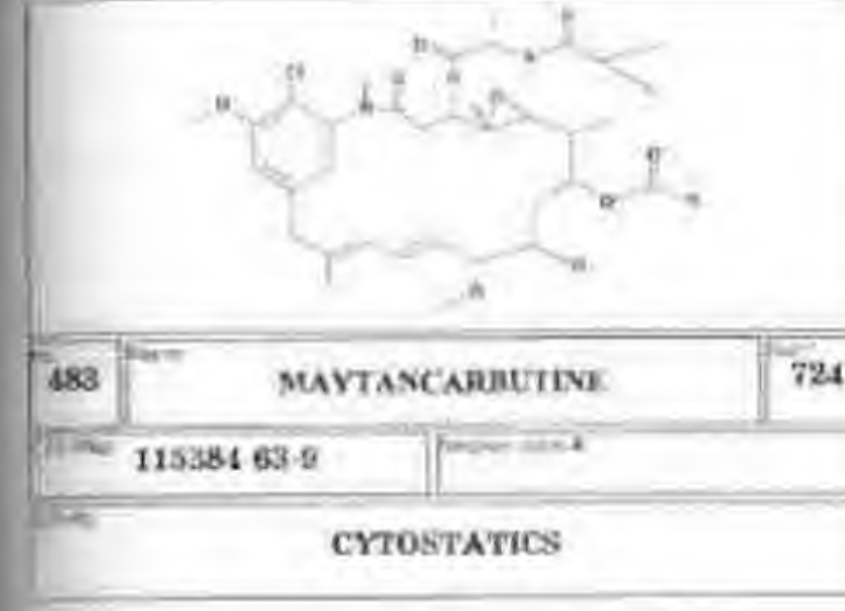
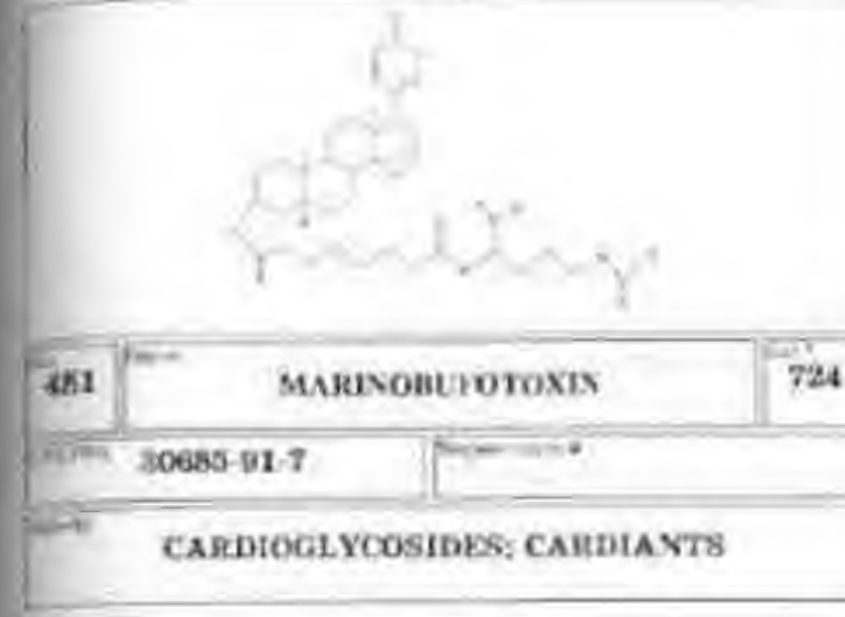
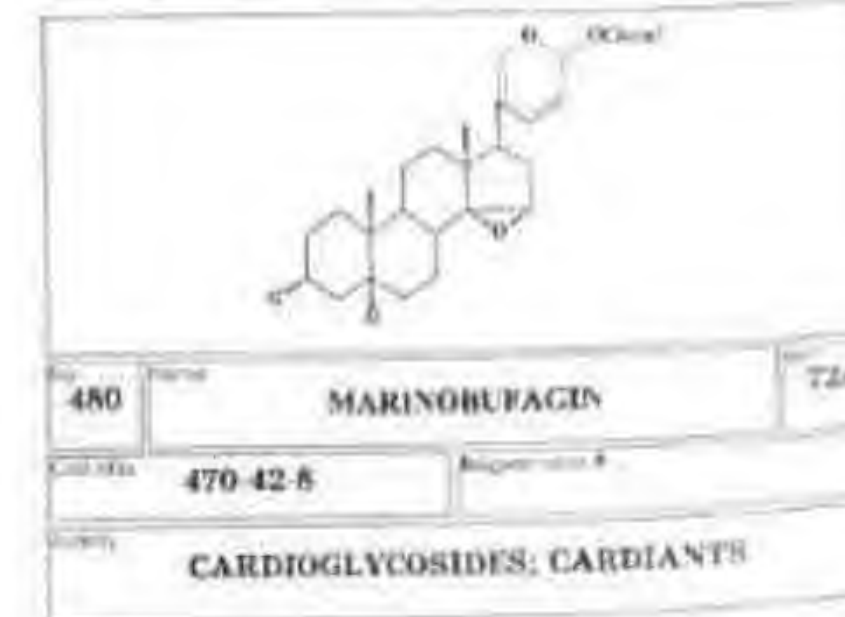
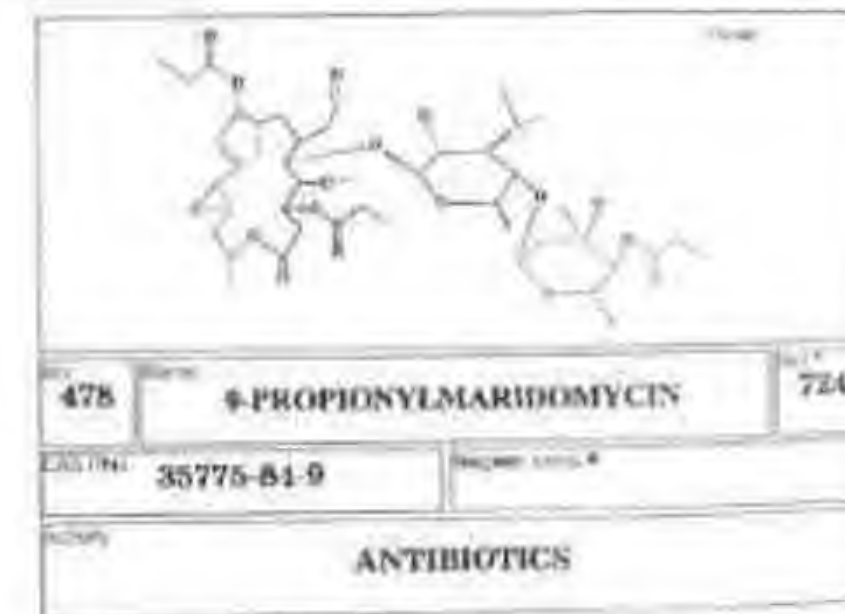
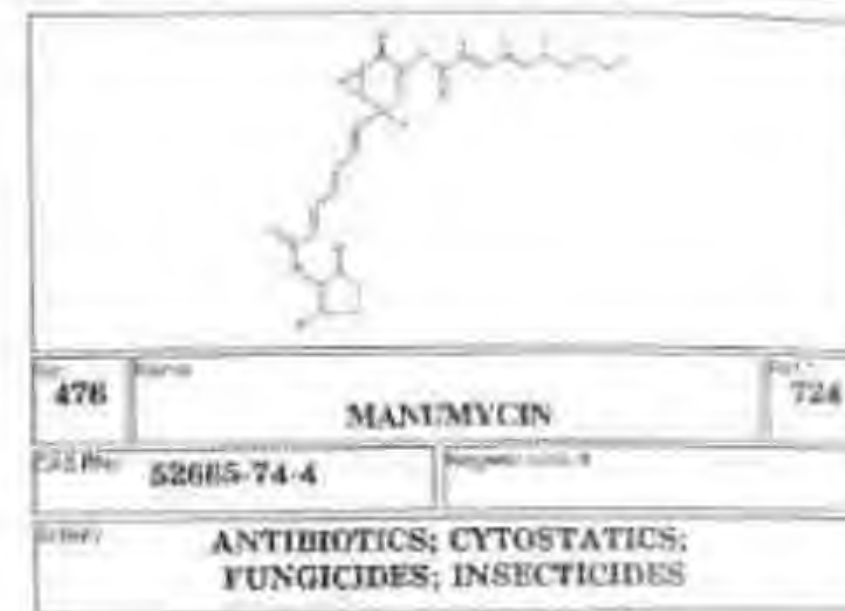
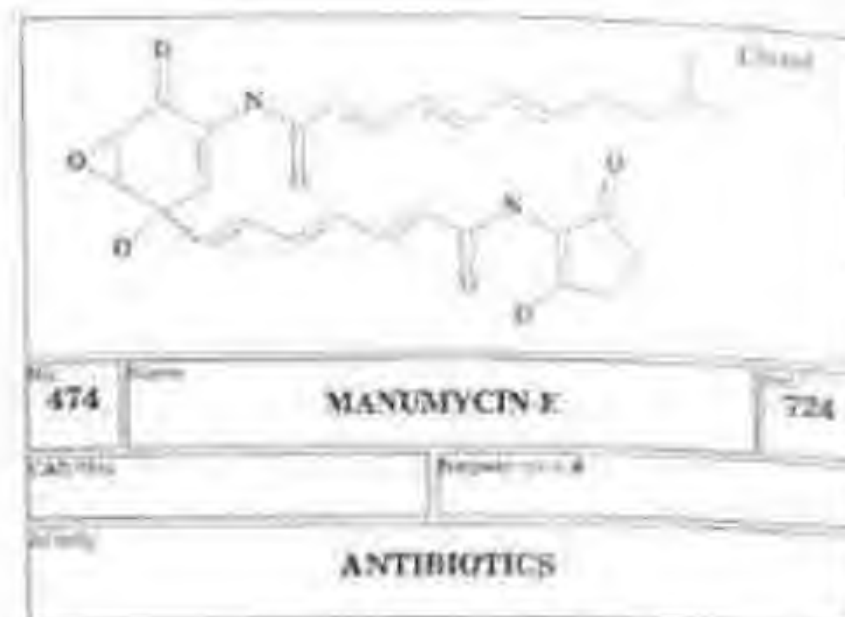
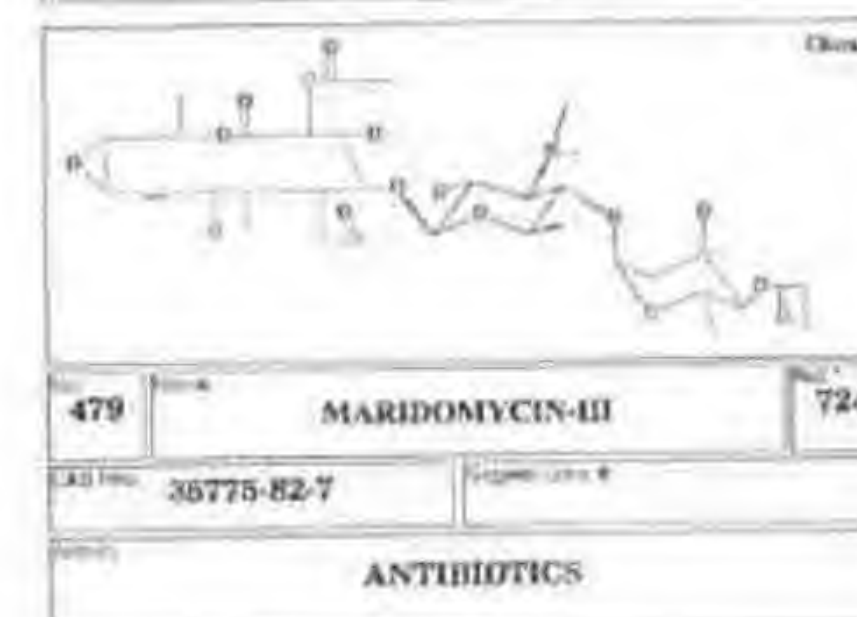
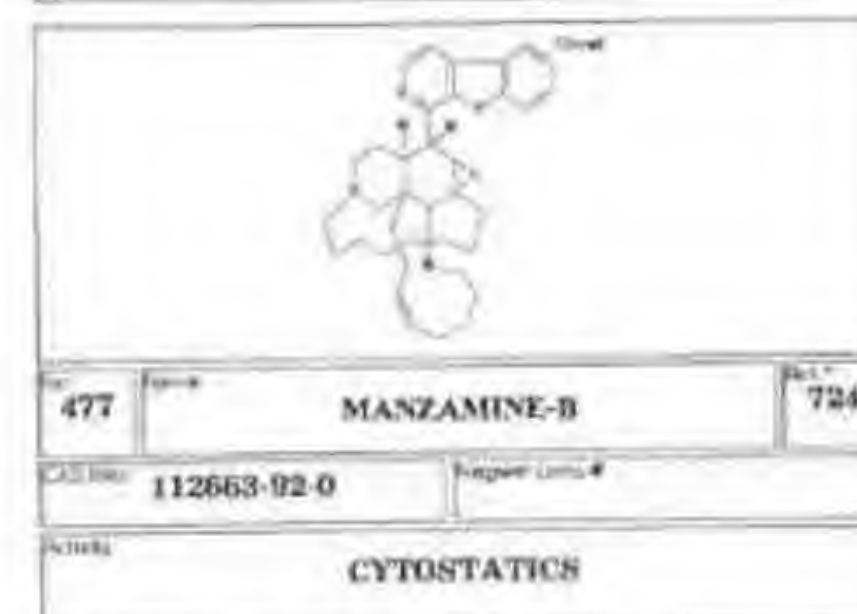
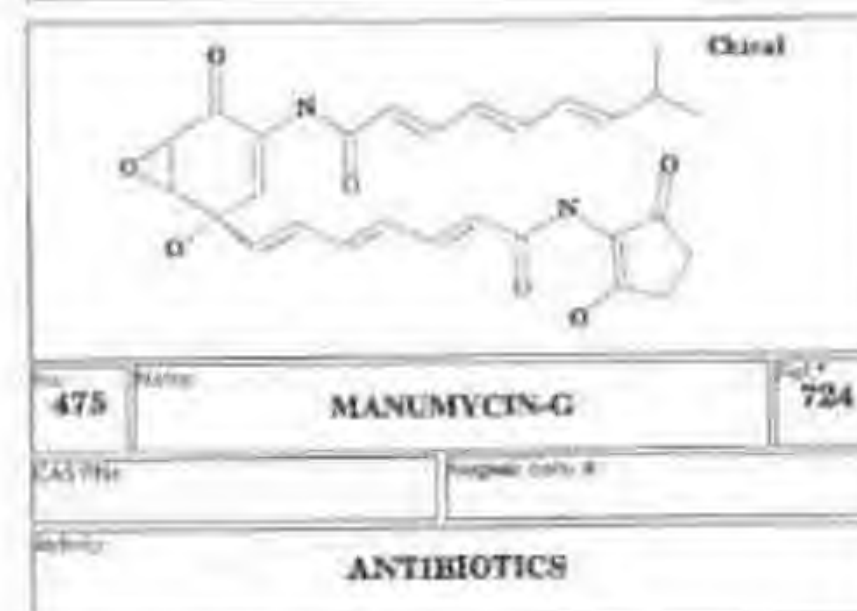
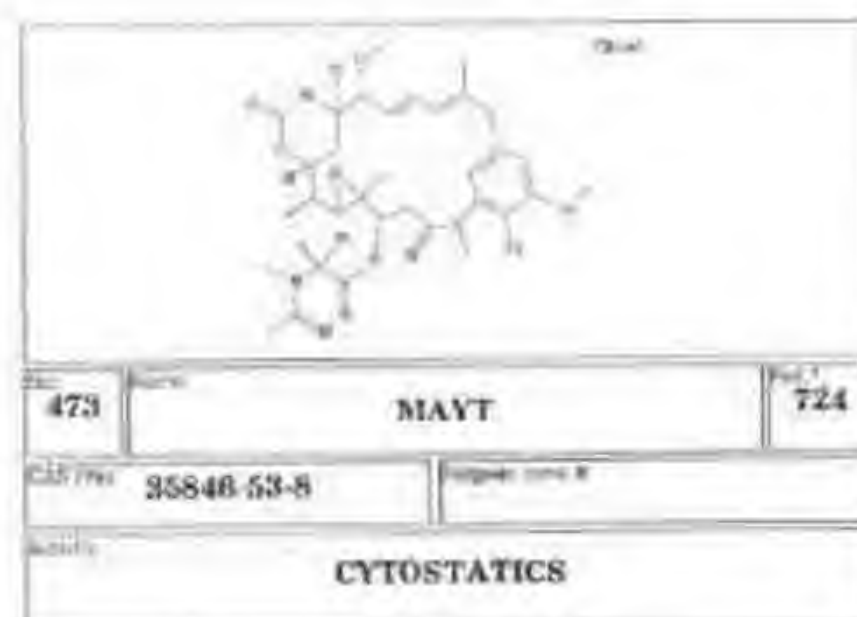


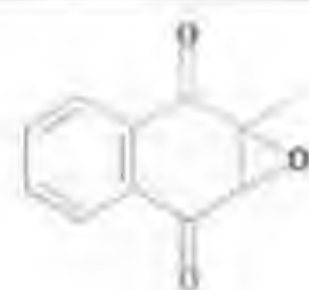
		
457	KRAUSSIANIN	724
CAS No.	81774-58-5	Regist. no. R
CYTOSTATICS		
		
459	LACTOQUINOMYCIN-B	724
CAS No.	101342-94-3	Regist. no. R
ANTIBIOTICS; CYTOSTATICS		
		
461	LIMONIN	724
CAS No.	1180-71-8	Regist. no. R
CYTOSTATICS; INSECTICIDES		
		
463	LIMNACIN-C	724
CAS No.	98716-95-1	Regist. no. R
CYTOSTATICS		

		
458	KUTKOSIDE	724
CAS No.	35068-27-3	Regist. no. R
HEPATOTROPICS		
		
460	LIMONENE-EPOXIDE	724
CAS No.	1195-92-2	Regist. no. R
PENETRATION-ENHANCERS		
		
462	LIMNACIN-B	724
CAS No.	78518-72-6	Regist. no. R
CYTOSTATICS		
		
464	LIMONILIDE	724
CAS No.	751-49-5	Regist. no. R
CYTOSTATICS		

		
465	LITUARINE-A	724
CAS No.		Regist. no. R
CYTOSTATICS		
		
467	LITUARINE-C	724
CAS No.		Regist. no. R
CYTOSTATICS		
		
469	LOLITREM-B	724
CAS No.	81771-19-9	Regist. no. R
PHYTOTOXINS		
		
471	ETRUSCOMICINA	724
CAS No.	13058-67-8	Regist. no. R
ANTIBIOTICS		

		
466	LITUARINE-B	724
CAS No.		Regist. no. R
CYTOSTATICS		
		
468	LOBOMICHAOLIDE	724
CAS No.		Regist. no. R
CYTOSTATICS		
		
470	LOPHOTOXIN	724
CAS No.	78697-56-0	Regist. no. R
ZOOTOXINS		
		
472	LVONIOL-A	724
CAS No.	31136-61-5	Regist. no. R
PHYTOTOXINS		





459 **MENADIONE-EPOXIDE** 724

CAS No. 15448-59-6 Register code: R

Activity: **ANTIRHEUMATICS**



490 **METHOXYVANSAMITOCIN-P1-15** 724

CAS No. Register code: R

Activity: **CYTOSTATICS**



491 **METHYLPALMOXIRATE-ALPHA** 724

CAS No. Register code: R

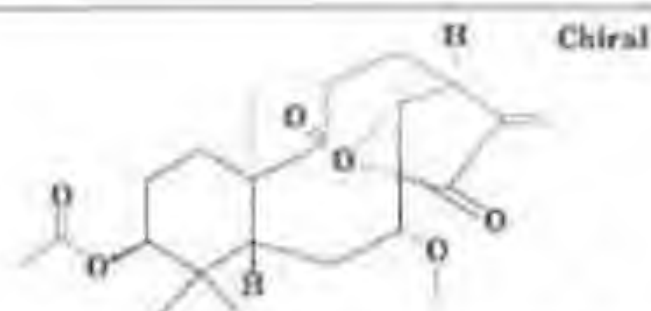
Activity: **ANTIDIABETICS**



492 **ME-PALM METHYL-PALMOXIRATE** 724

CAS No. 69207-52-9 Register code: R

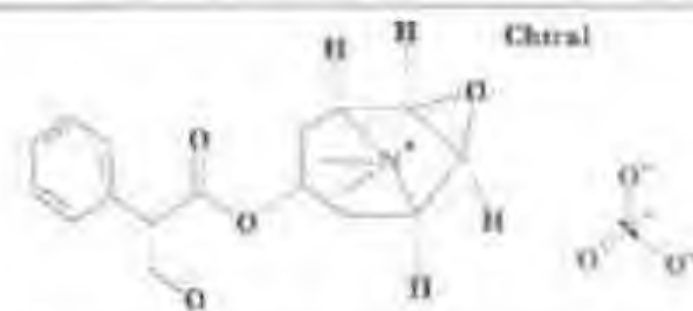
Activity: **ANTIDIABETICS**



493 **METHYLEPOXYSHIKOCIN-O** 724

CAS No. 83159-28-8 Register code: R

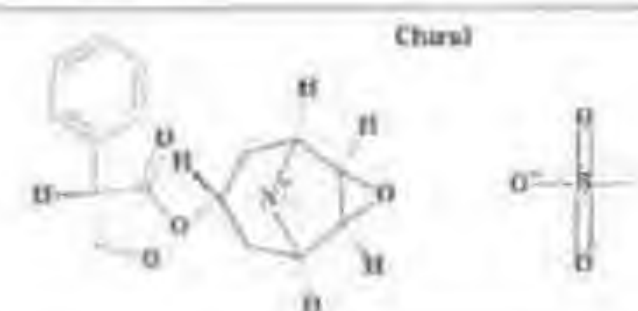
Activity: **CYTOSTATICS**



494 **HYOSCINE-METHONITRATE** 724

CAS No. 6106-46-3 Register code: R

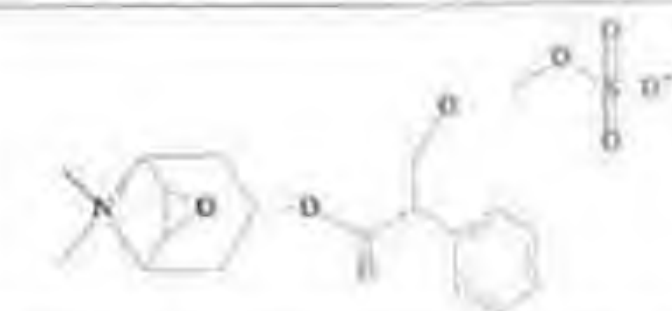
Activity: **SPASMOLYTICS; PARASYMPATHOLYTICS**



495 **METHSCOPOLAMINE-MESILATE** 724

CAS No. Register code: R

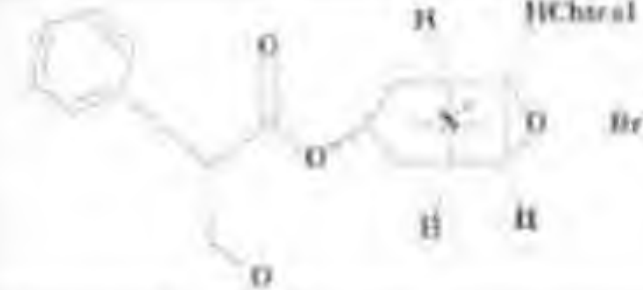
Activity: **SPASMOLYTICS; PARASYMPATHOLYTICS**



496 **EPROLIN GR-ULIX ME-TISCOPOLAMINE-METHYL SULFATE** 724

CAS No. 18067-13-5 Register code: R

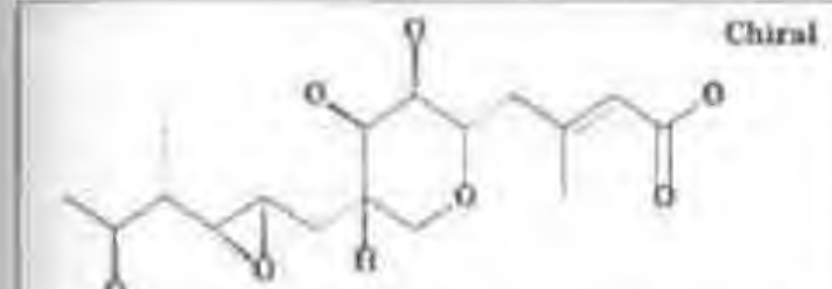
Activity: **SPASMOLYTICS; PARASYMPATHOLYTICS**



497 **ACE AMPYROX BROSCAMIDE COMPAVER DIOPAL EPOXINE** 724

CAS No. 135-41-9 Register code: R

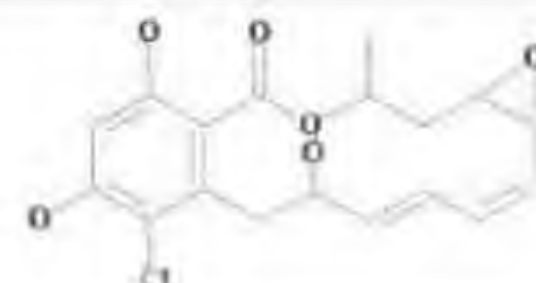
Activity: **SPASMOLYTICS; PARASYMPATHOLYTICS**



499 **MONATE-A** 724

CAS No. Register code: R

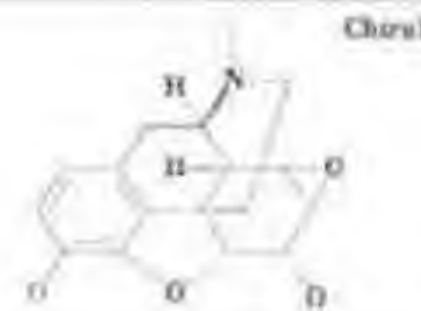
Activity: **ANTIBIOTICS**



501 **MONORDEN** 724

CAS No. 12772-07-5 Register code: R

Activity: **FUNGICIDES; ANTIBIOTICS; CYTOSTATICS**



503 **MORPHINE-EPOXIDE** 724

CAS No. Register code: R

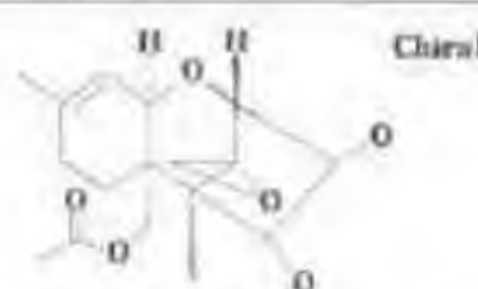
Activity: **NARCOTICS; ANALGESICS**



498 **MEZERUIN** 724

CAS No. 34807-41-5 Register code: R

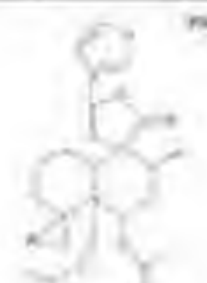
Activity: **PHYTOTOXINS**



500 **MONDACETOXYSCIRPENOL** 724

CAS No. 2623-22-5 Register code: R

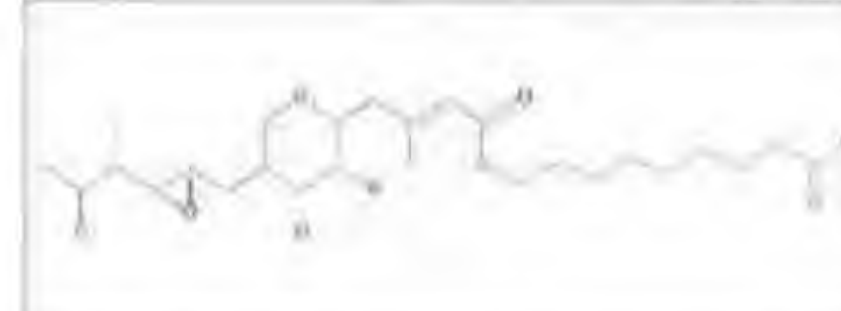
Activity: **DOPAMINE-ANTAGONISTS; PSYCHOSEDATIVES; NEUROLEPTICS**



502 **MONTANIN-C** 724

CAS No. 67987-83-1 Register code: R

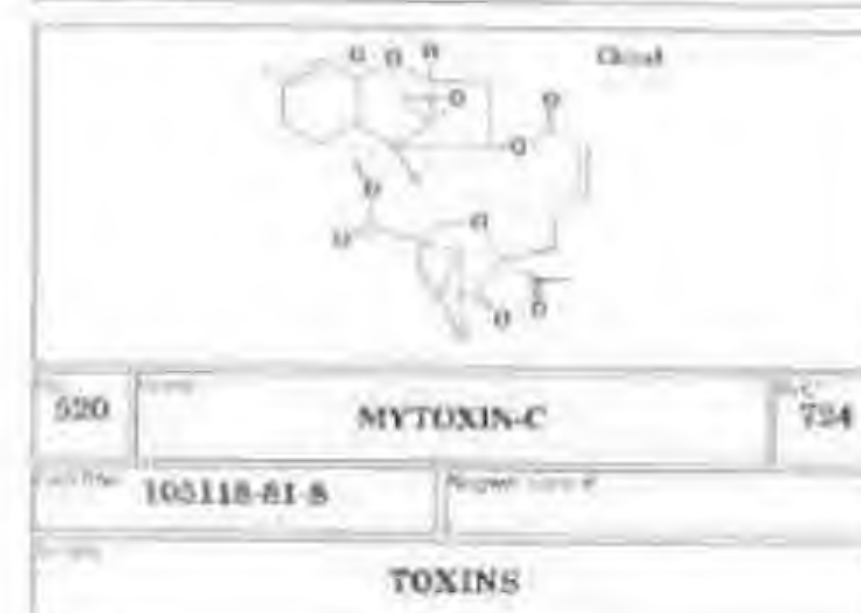
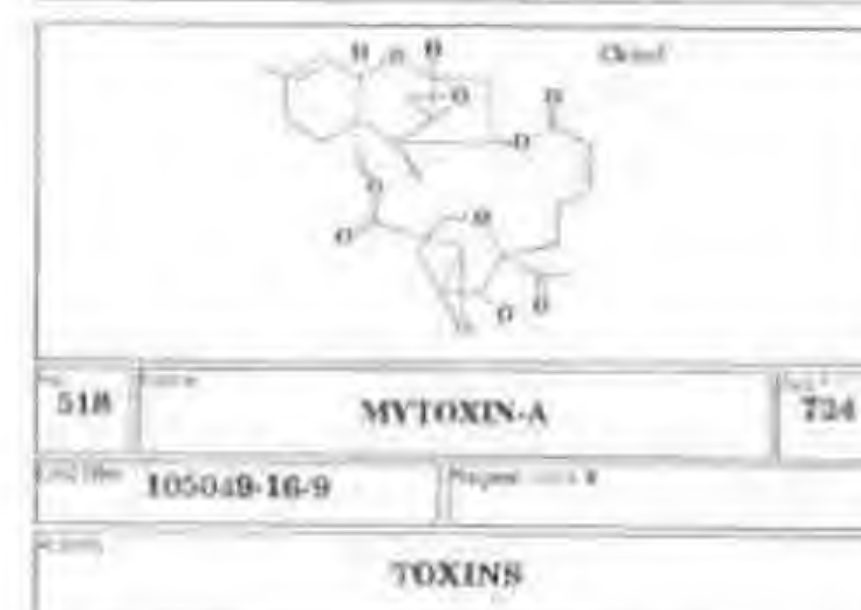
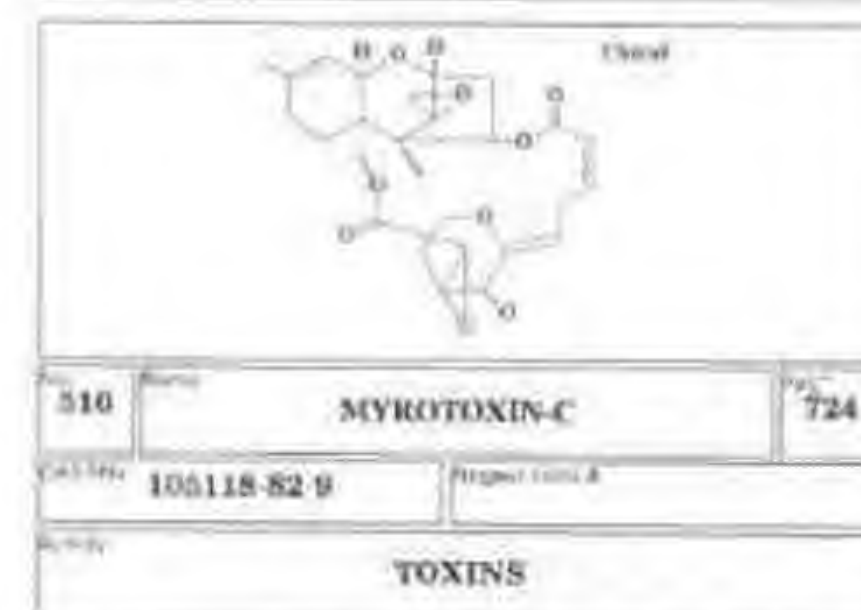
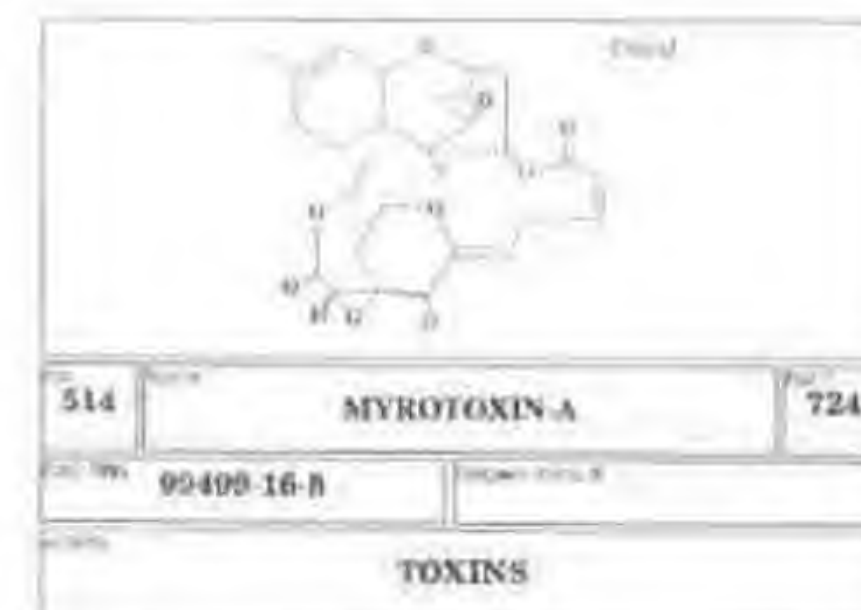
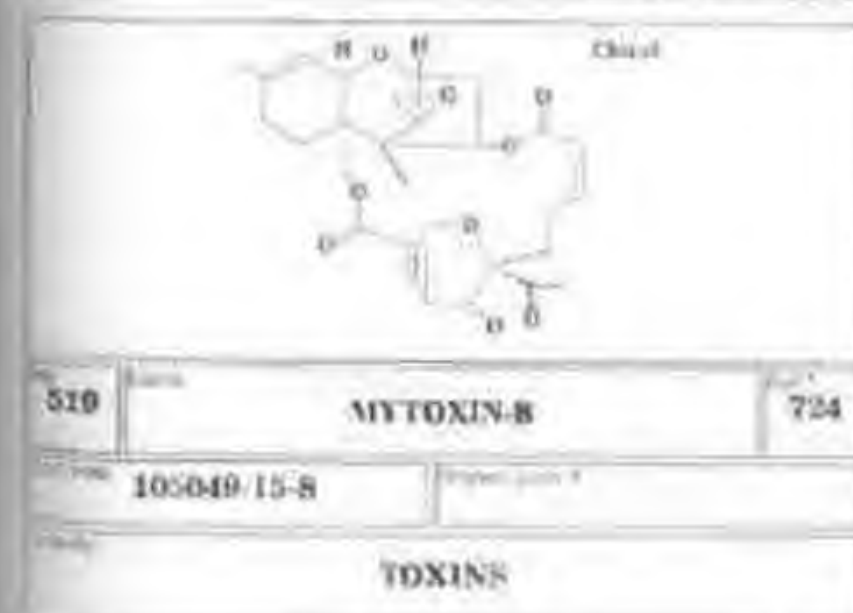
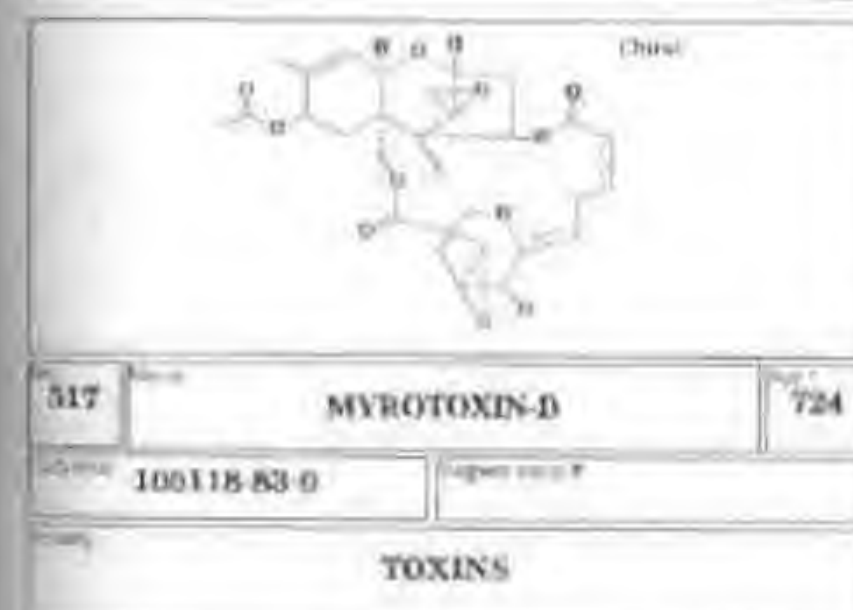
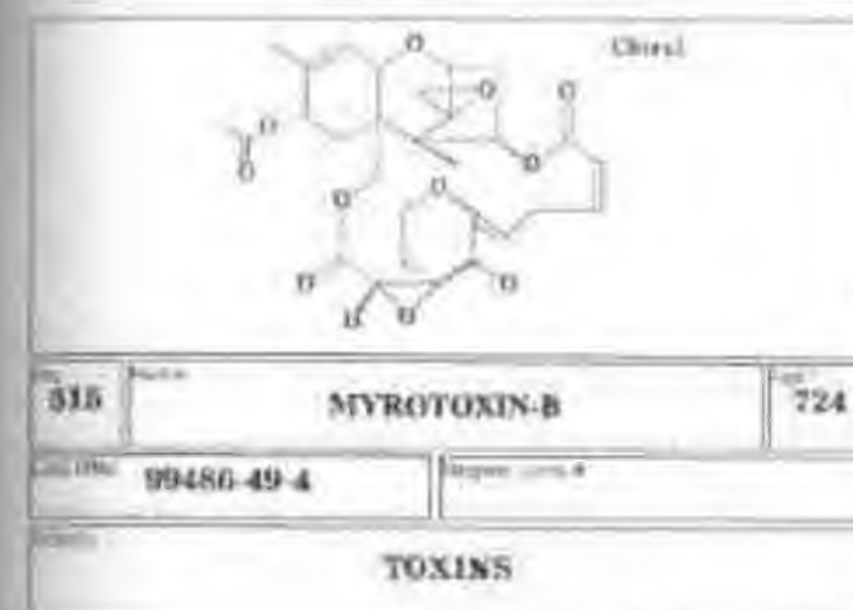
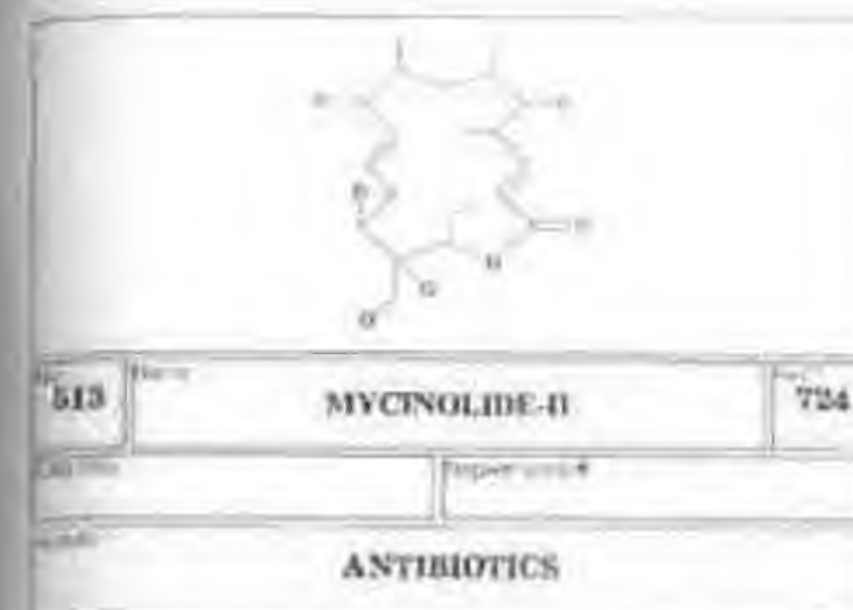
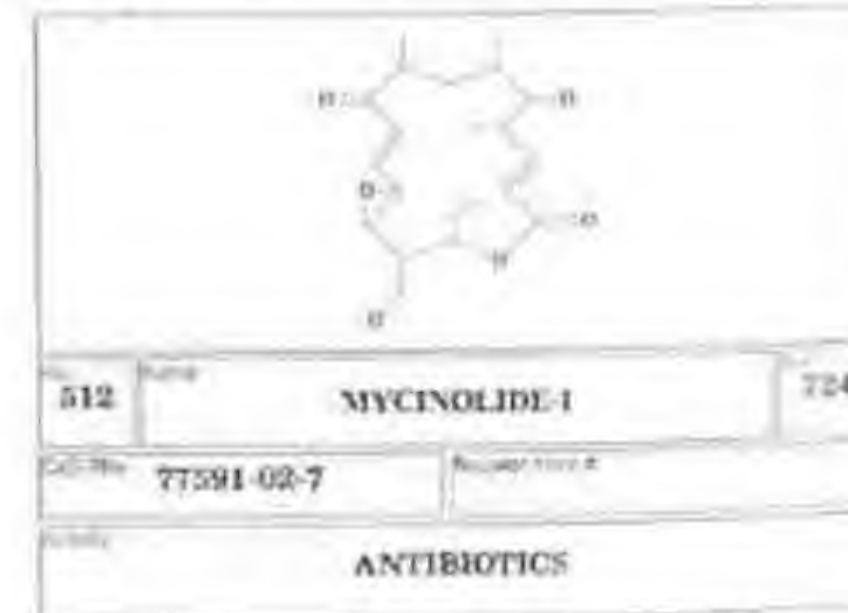
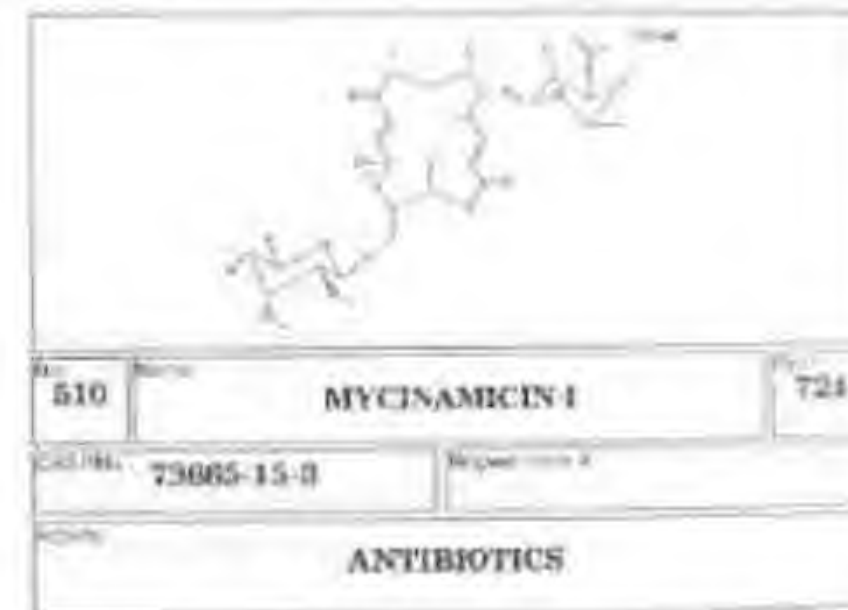
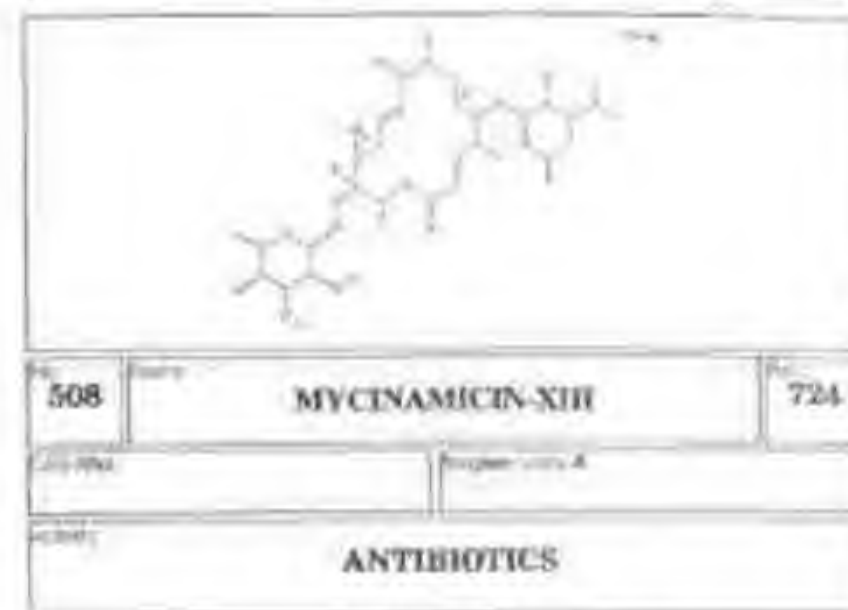
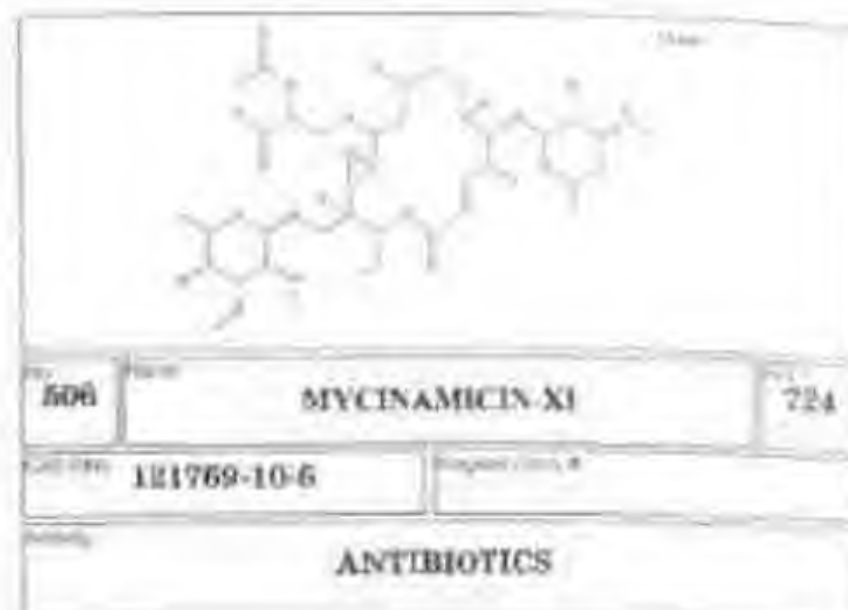
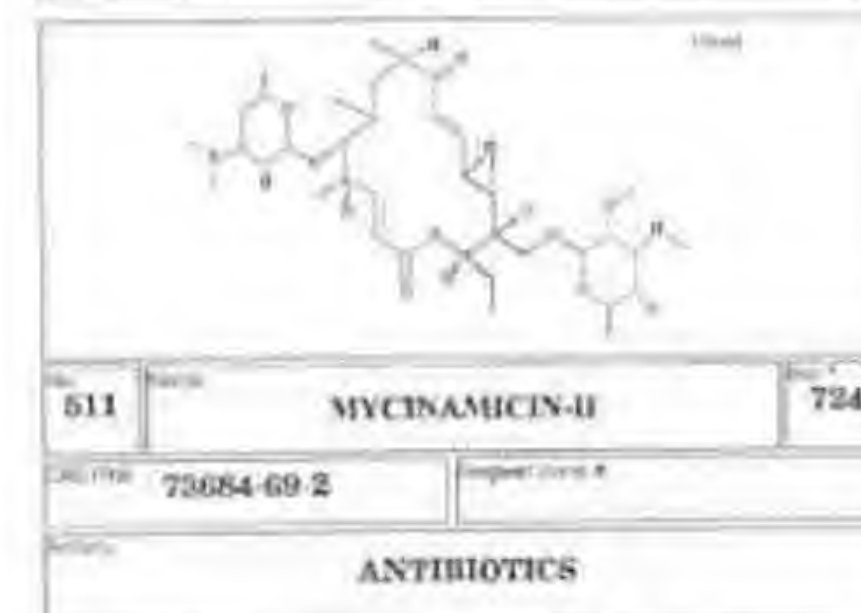
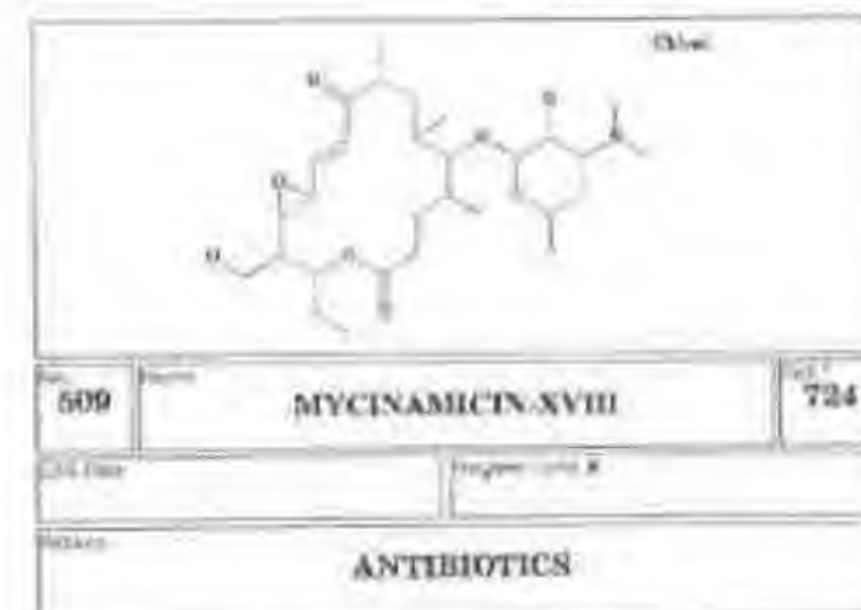
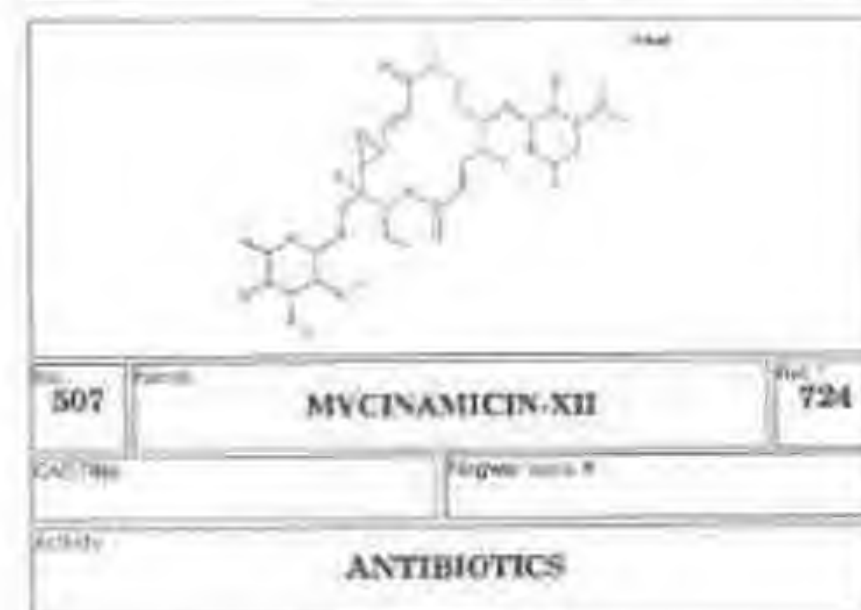
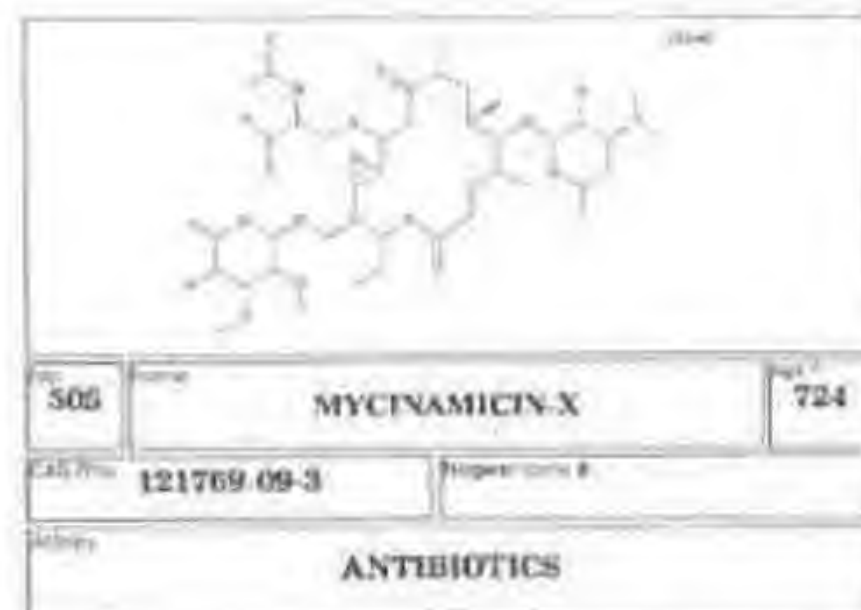
Activity: **CYTOSTATICS**

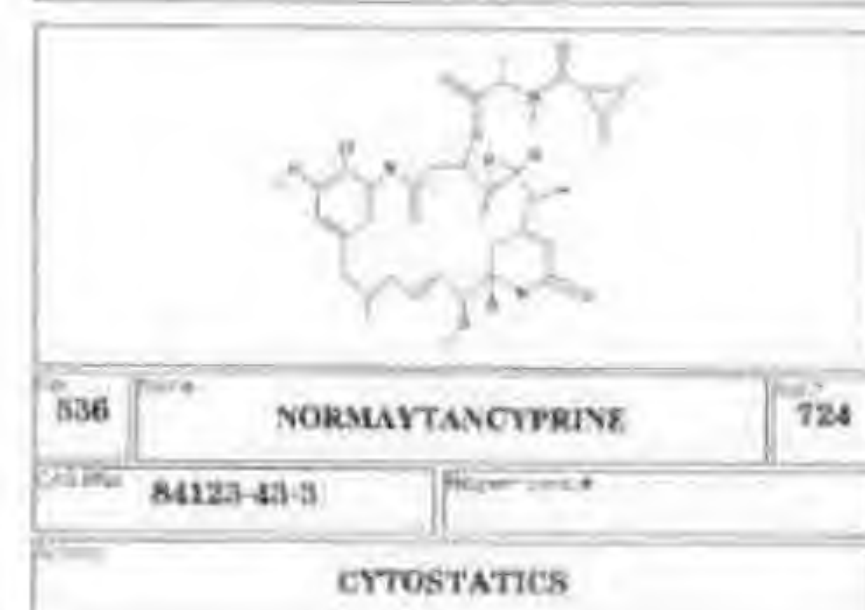
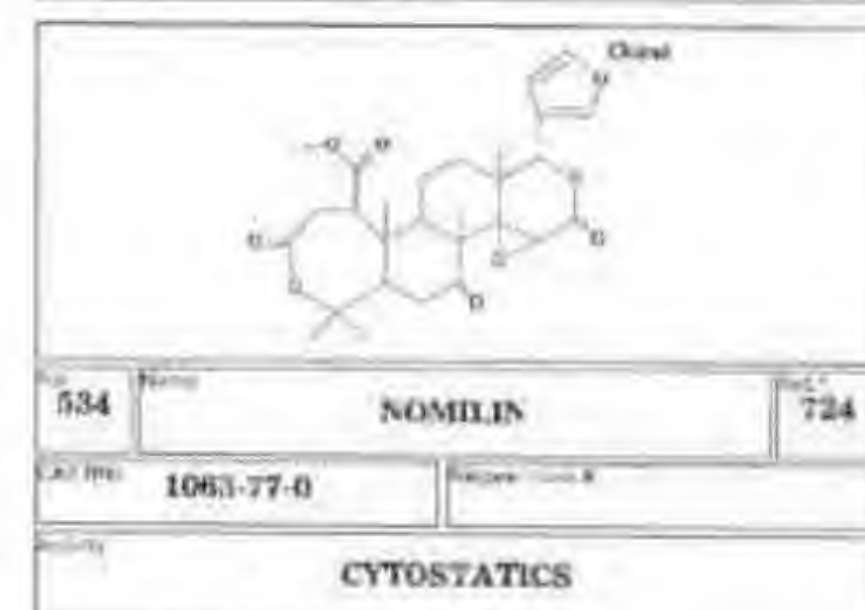
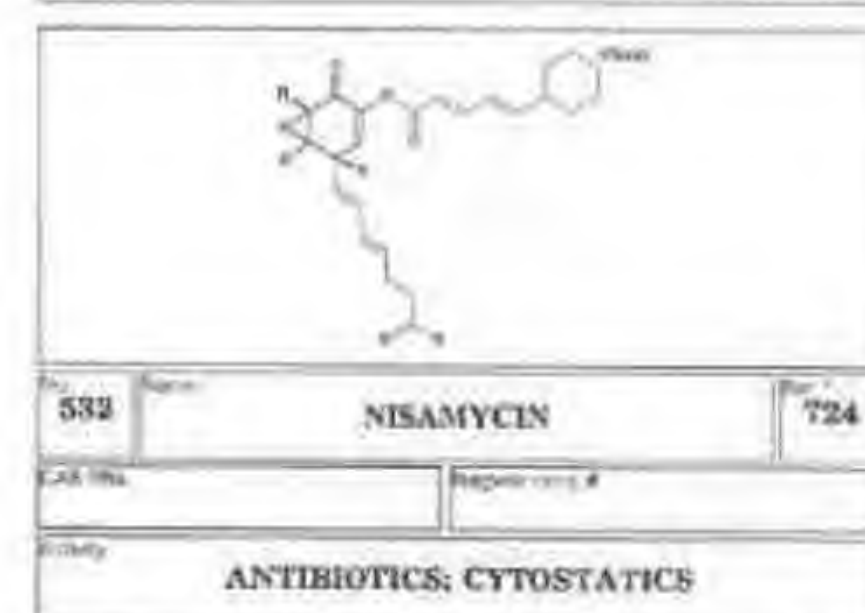
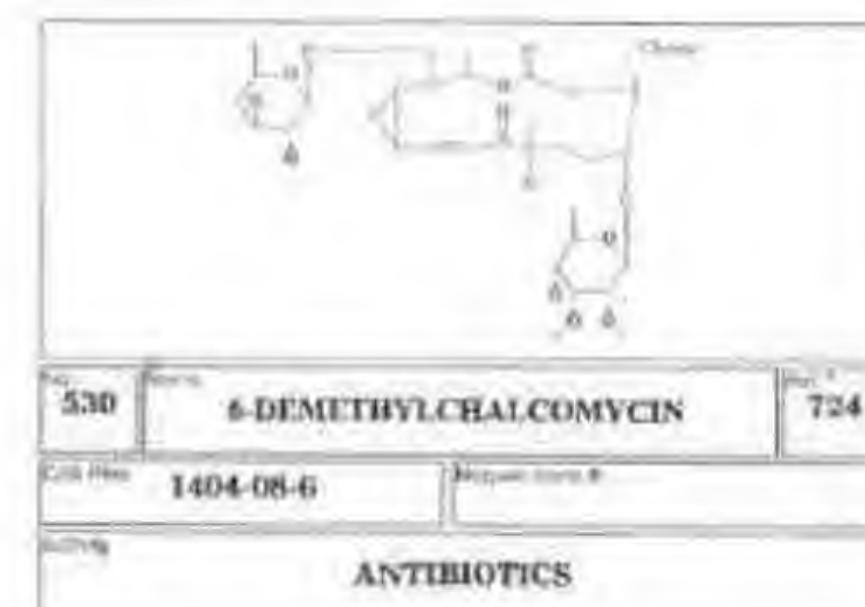
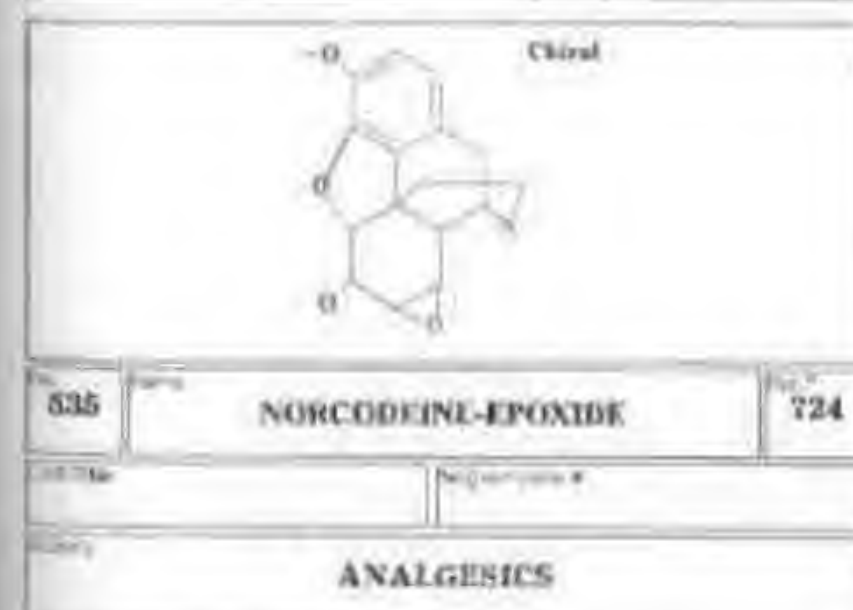
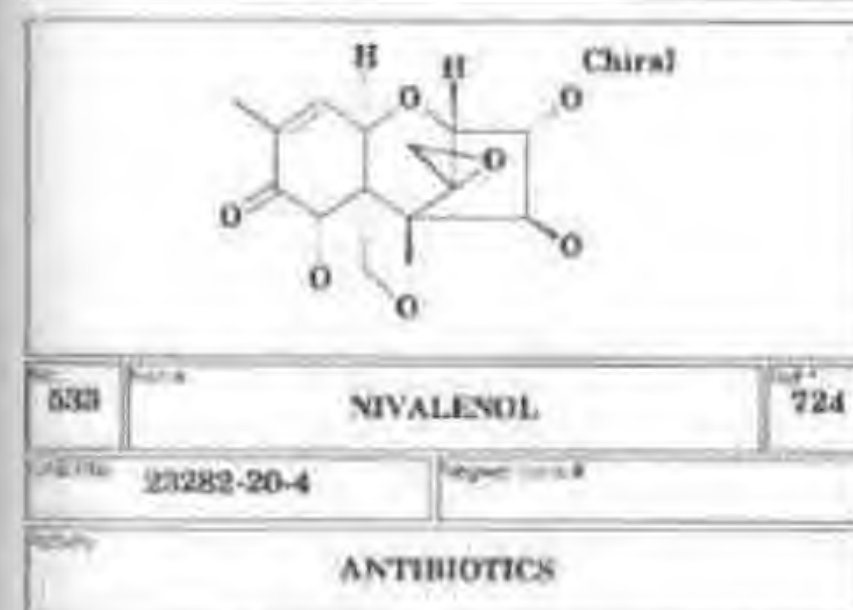
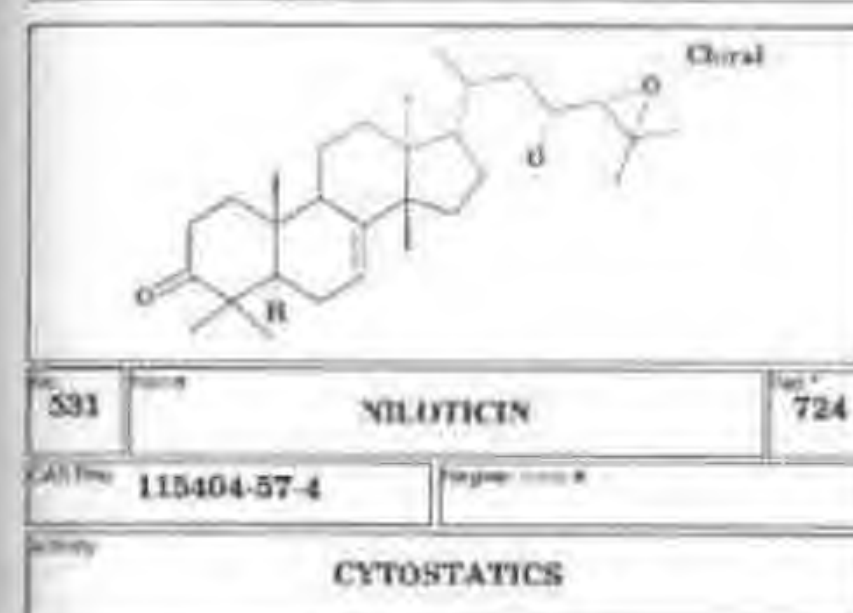
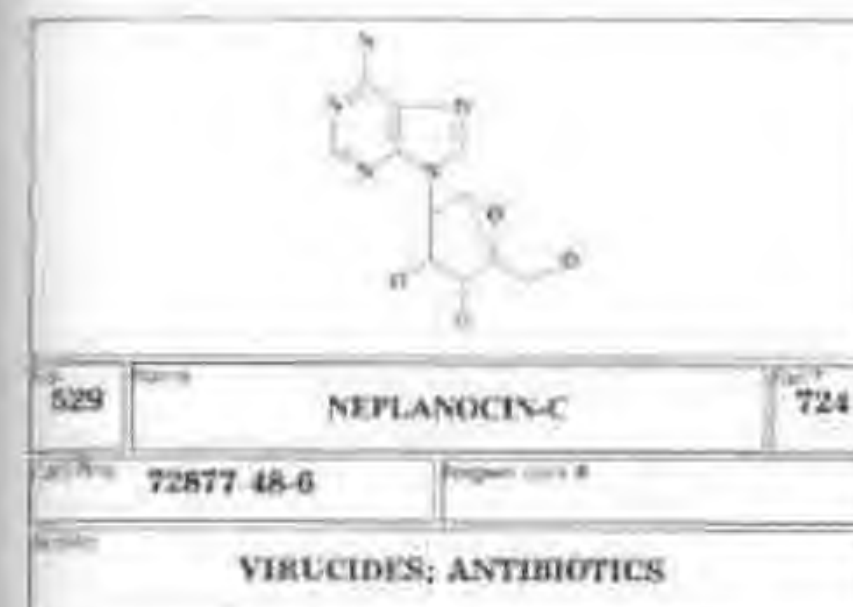
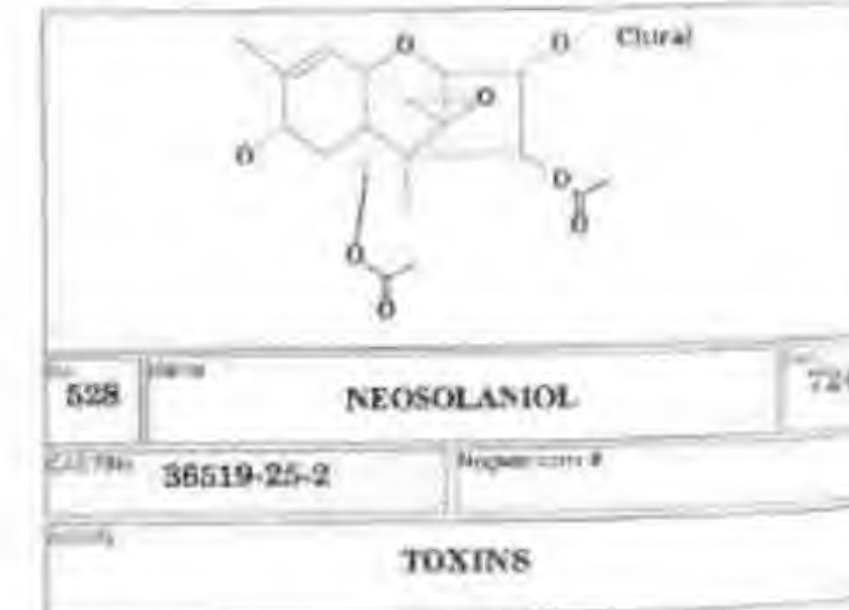
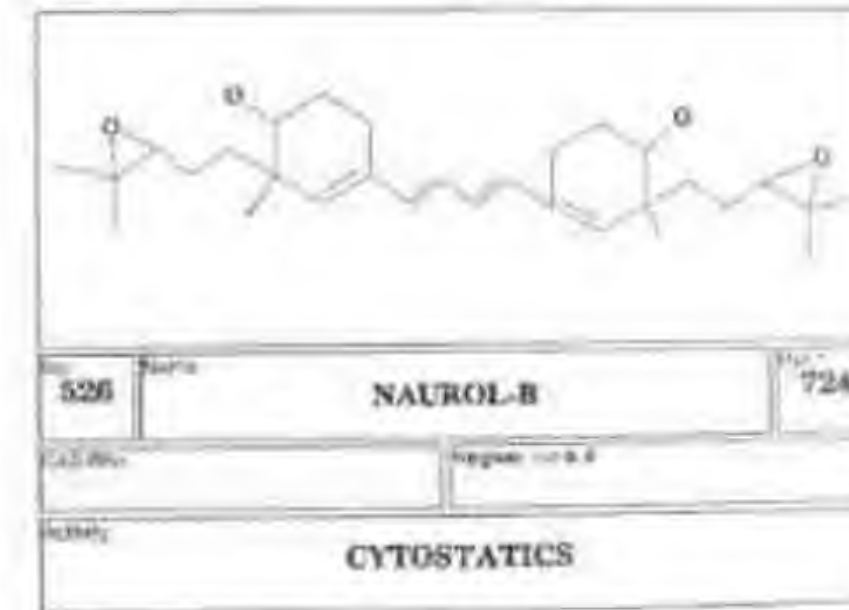
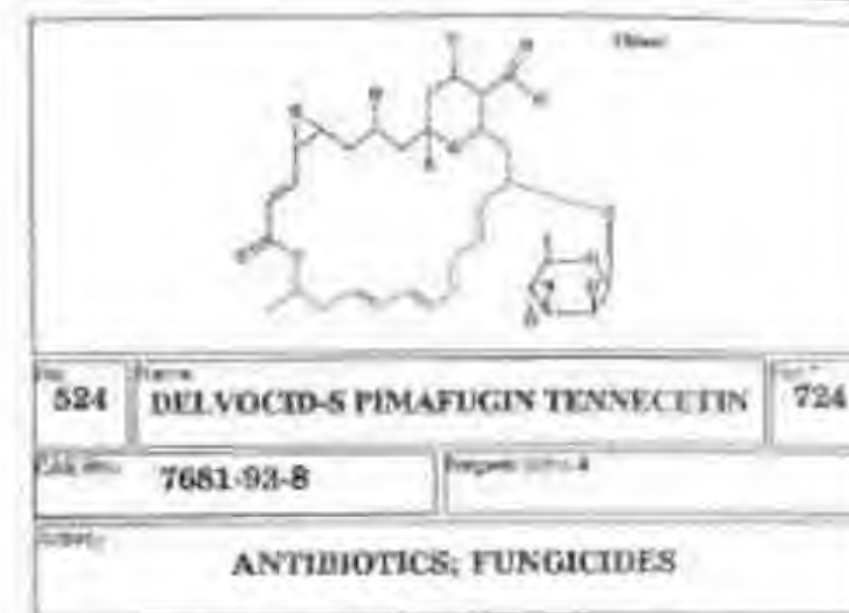
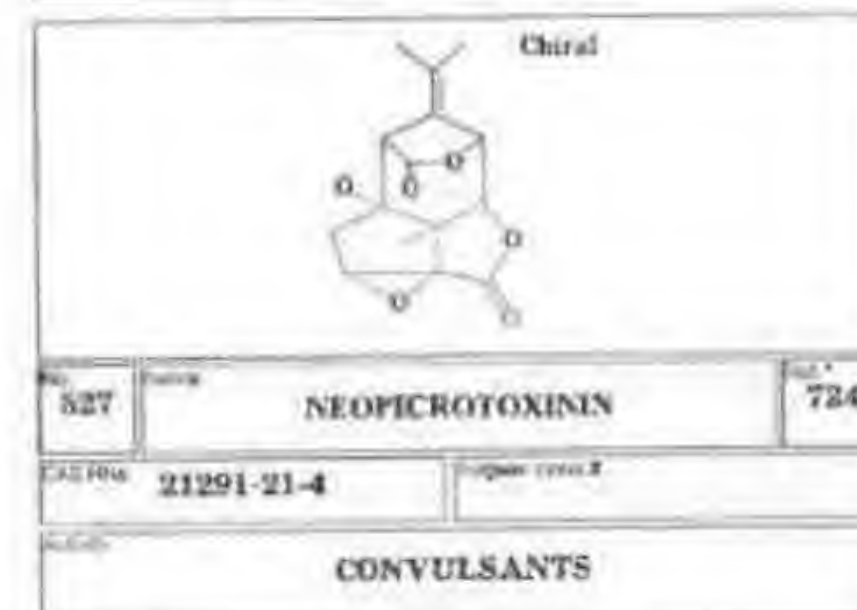
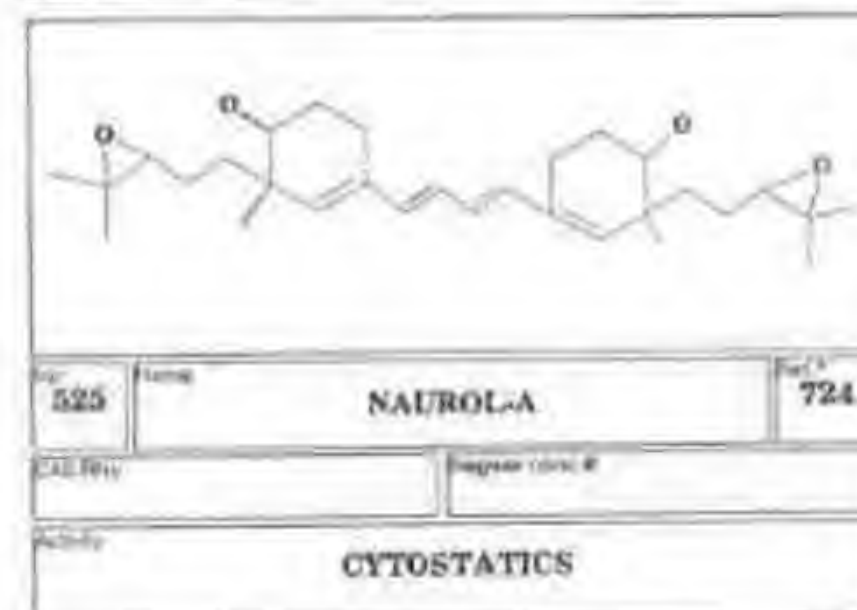
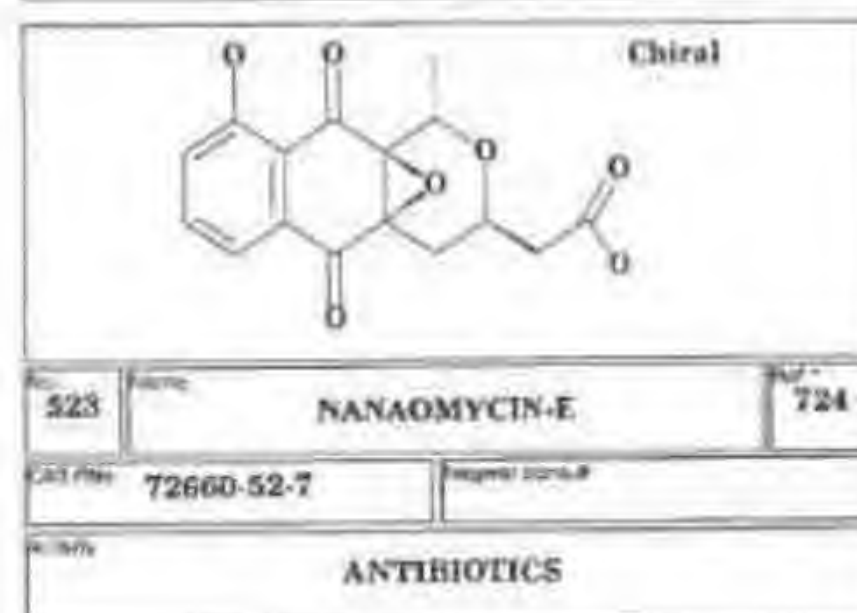
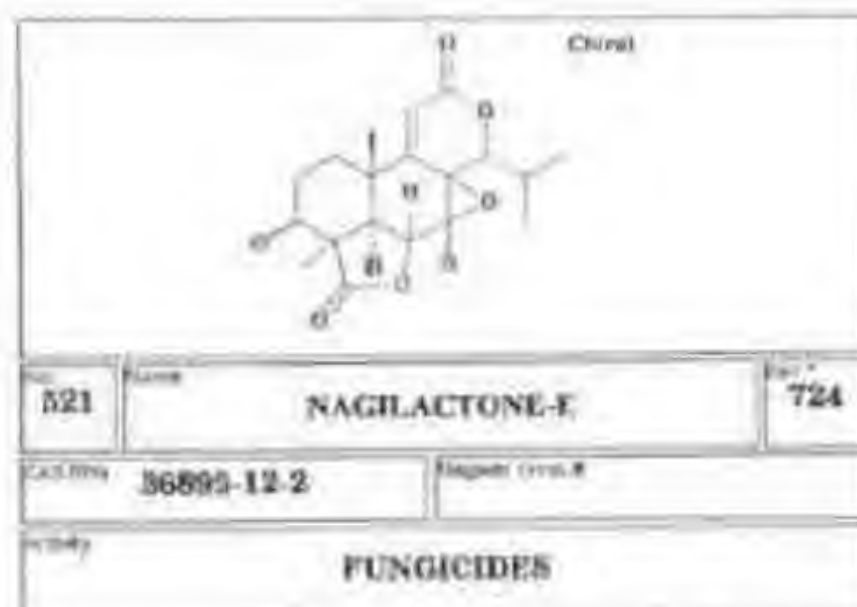


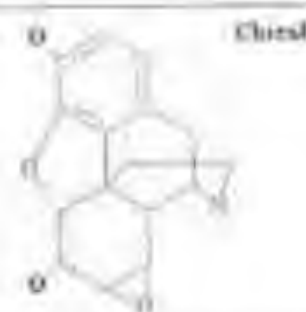
504 **PSA PSEUDOMONATE** 724

CAS No. 12650-69-0 Register code: R

Activity: **ANTIBIOTICS**





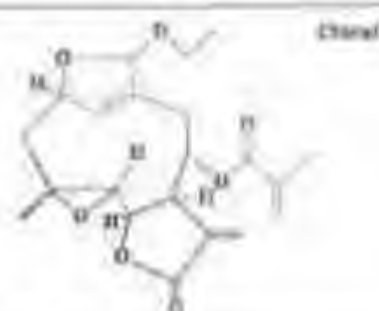


Chiral

537 **NORMORPHINE-EPOXIDE** 724

CAS No. 102525-63-3

Activity: ANALGESICS

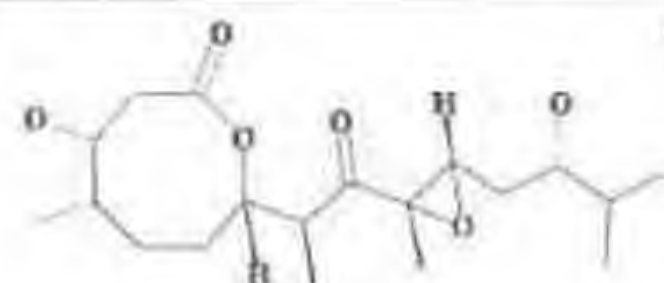


Chiral

539 **NUDAPHANTIN** 724

CAS No. 90627-10-0

Activity: CYTOSTATICS

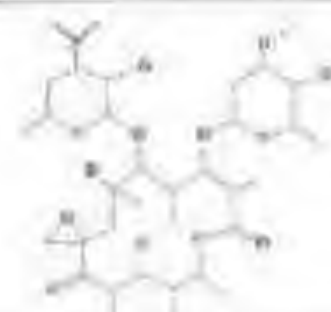


Chiral

541 **OCTALACTIN-A** 724

CAS No. 133473-06-0

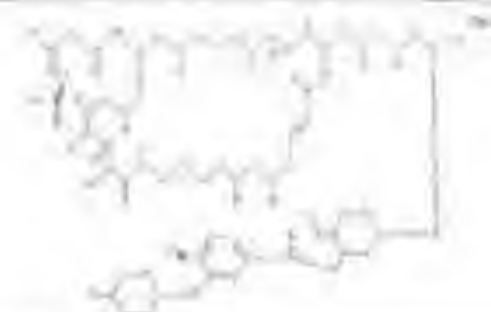
Activity: CYTOSTATICS



543 **OLEANDOMYCIN-B** 724

CAS No. 120407-80-9

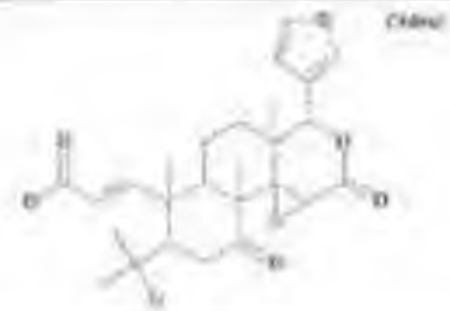
Activity: ANTIBIOTICS



538 **NOTONESOMYCIN A** 724

CAS No. 102525-63-3

Activity: ANTIBIOTICS; FUNGICIDES

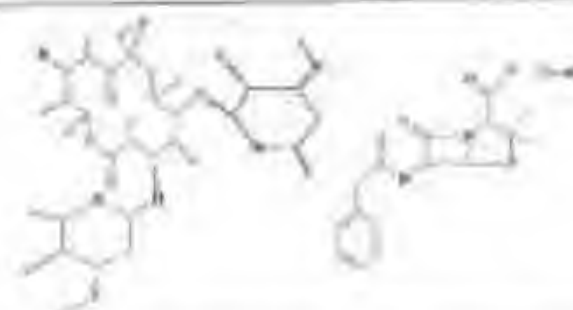


Chiral

540 **OBACUNOATE** 724

CAS No. 751-29-1

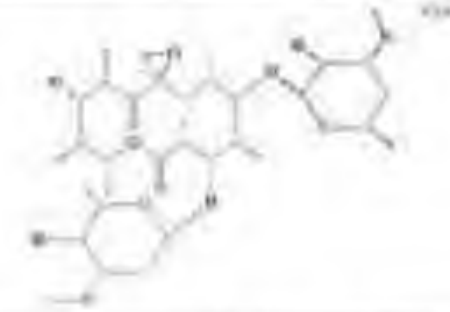
Activity: CYTOSTATICS



542 **BENZYLPENICILLIN-OLEANDOMYCIN** 724

CAS No. 6832-71-9

Activity: ANTIBIOTICS

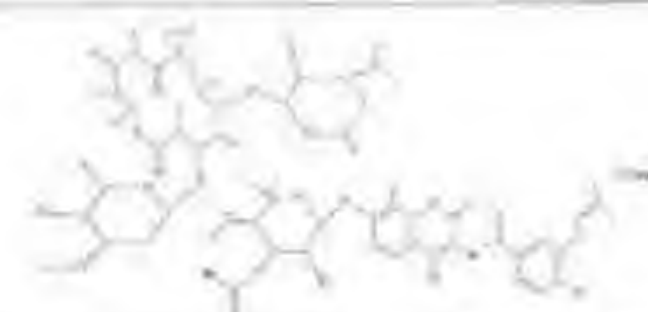


Chiral

544 **AMIMYCIN-LANDOMYCIN** 724

CAS No. 3922-90-5

Activity: ANTIBIOTICS



545 **NOVORIOCIN-OLEANDOMYCIN-NOVOCLEAN** 724

CAS No. 69154-35-4

Activity: ANTIBIOTICS

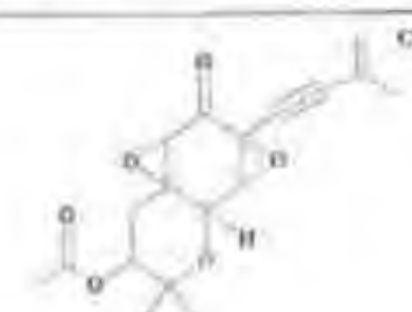


Chiral

547 **OVALICIN** 724

CAS No. 19683-98-8

Activity: ANTIBIOTICS; CYTOSTATICS; IMMUNOSUPPRESSIVES

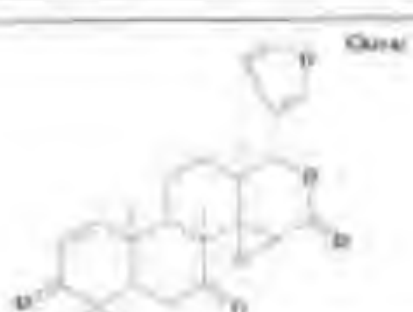


Chiral

549 **OXIRAPENTYN** 724

CAS No. 88205-90-7

Activity: ANTIBIOTICS

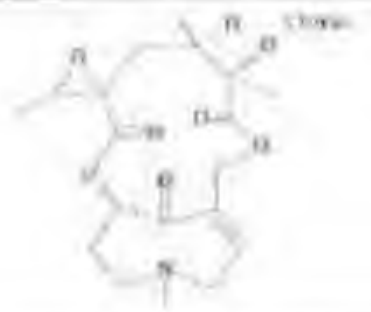


Chiral

551 **OXOGEDUNIN-7** 724

CAS No. 13072-74-7

Activity: CYTOSTATICS

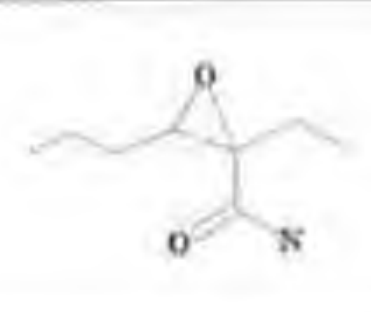


Chiral

546 **OTOSENINE** 724

CAS No. 981-42-0 16958-29-5

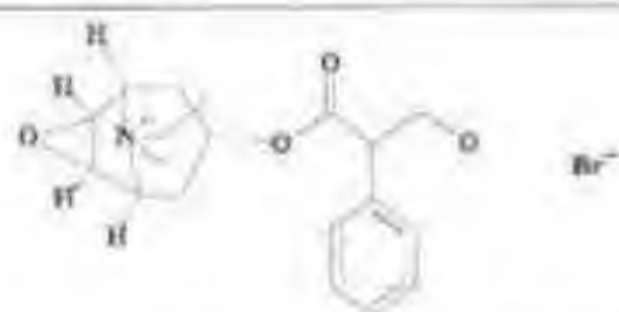
Activity: CYTOSTATICS



548 **OXAMID** 724

CAS No. 126-93-2

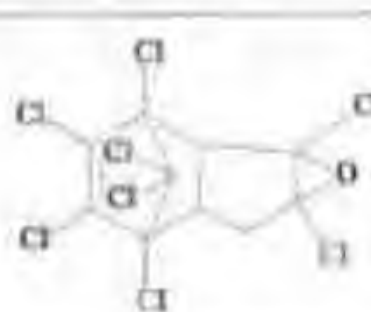
Activity: PSYCHOSEDATIVES; TRANQUILIZERS



550 **ETHYLHYOSCINE-BROMIDE OXYTROPYIUM-BROMIDE** 724

CAS No. 36286-75-0

Activity: PARASYMPATHOLYTICS; BRONCHODILATORS; SPASMOLYTICS



552 **OXYCHLORDANE** 724

CAS No. 27304-13-8

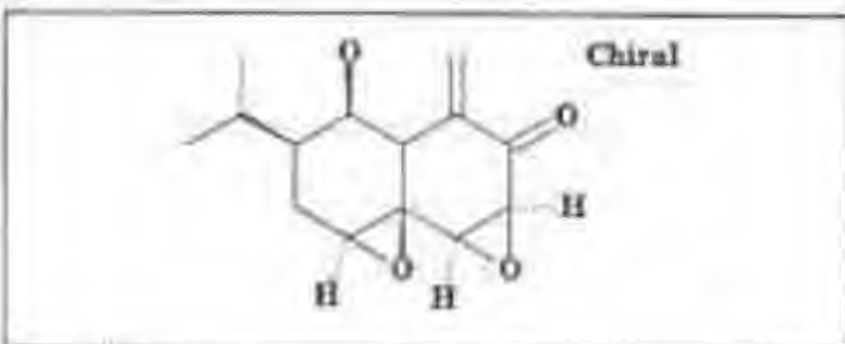
Activity: INSECTICIDES



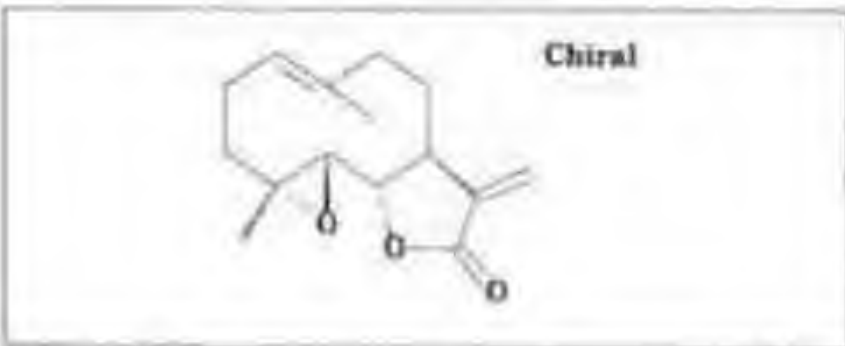
№	Имя	Стр.
553	SODIUM-PALMOXIRATE	724
CAS №	70060-07-0	Regist. код: B
Актив.	ANTIDIABETICS	



№	Имя	Стр.
555	PANAXYDOL	724
CAS №	72800-72-7	Regist. код: B
Актив.	CYTOSTATICS	



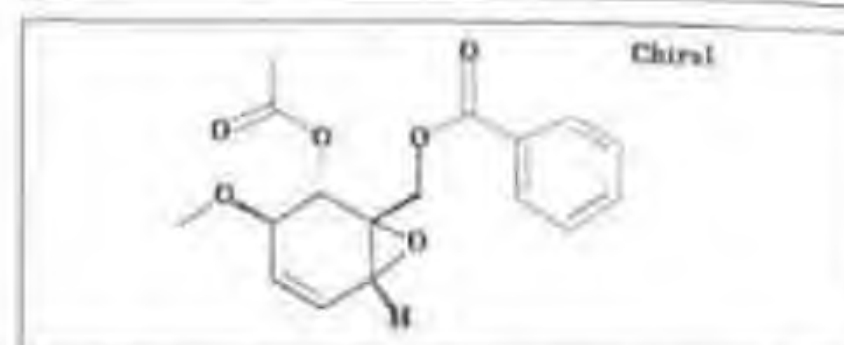
№	Имя	Стр.
557	PANELLON	724
CAS №		Regist. код: B
Актив.	ANTIBIOTICS; CYTOSTATICS	



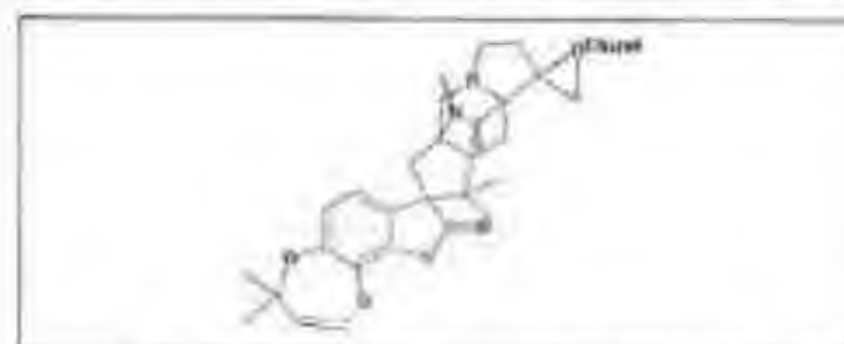
№	Имя	Стр.
559	PARTHENOLIDE	724
CAS №	20554-84-1	Regist. код: B
Актив.	IMMUNOSUPPRESSIVES; PROSTAGLANDIN-ANTAGONISTS	



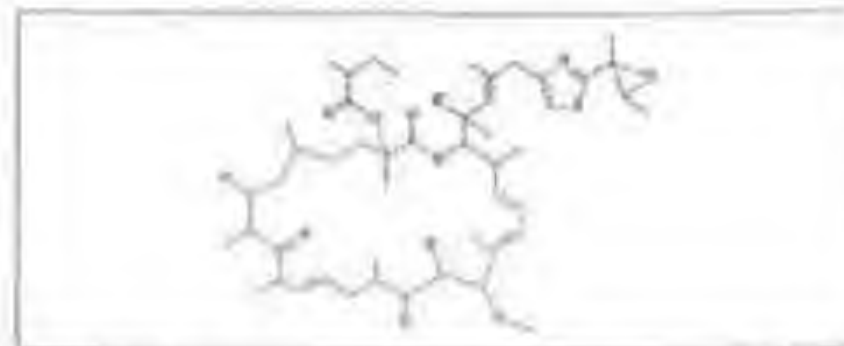
№	Имя	Стр.
554	PANAXACHLOR	724
CAS №	114687-51-3	Regist. код: B
Актив.	CYTOSTATICS	



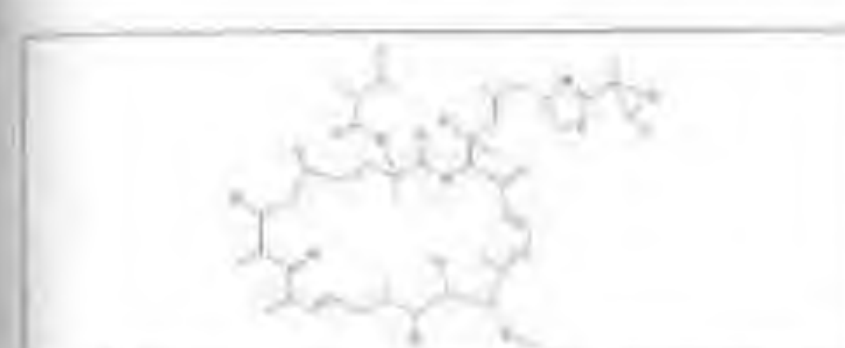
№	Имя	Стр.
556	PANDOXIDE	724
CAS №	111545-18-7	Regist. код: B
Актив.	PROTOZOACIDES	



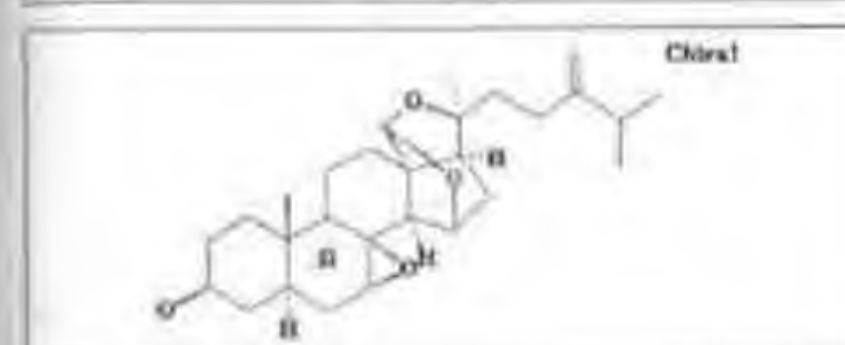
№	Имя	Стр.
558	PARAHERQUAMIDE-D	724
CAS №		Regist. код: B
Актив.	ANTHELMINTICS	



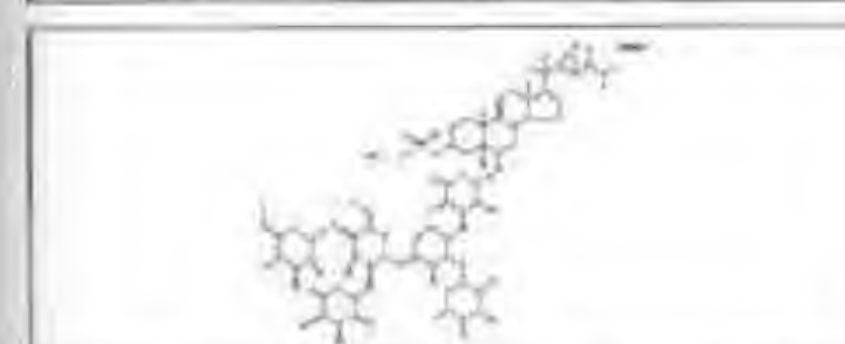
№	Имя	Стр.
560	PATELLAZOLE-A	724
CAS №	117527-05-6	Regist. код: B
Актив.	CYTOSTATICS	



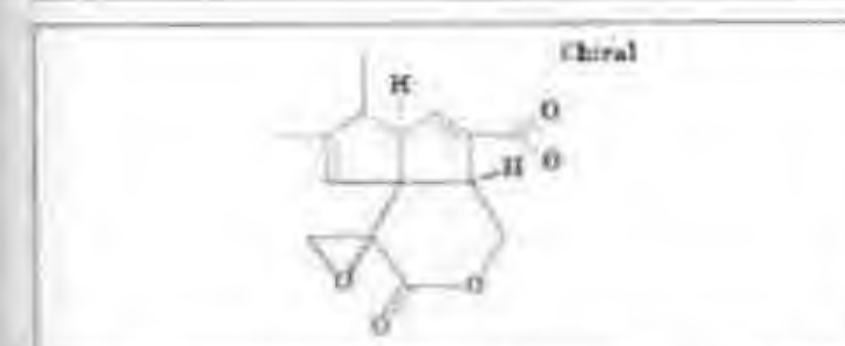
№	Имя	Стр.
561	PATELLAZOLE-B	724
CAS №	117527-06-7	Regist. код: B
Актив.	CYTOSTATICS	



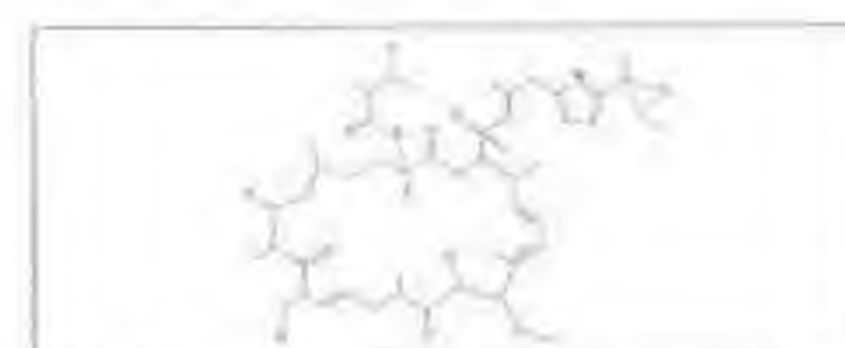
№	Имя	Стр.
563	PAXISTEROL	724
CAS №	110945-09-2	Regist. код: B
Актив.	ANALGESICS	



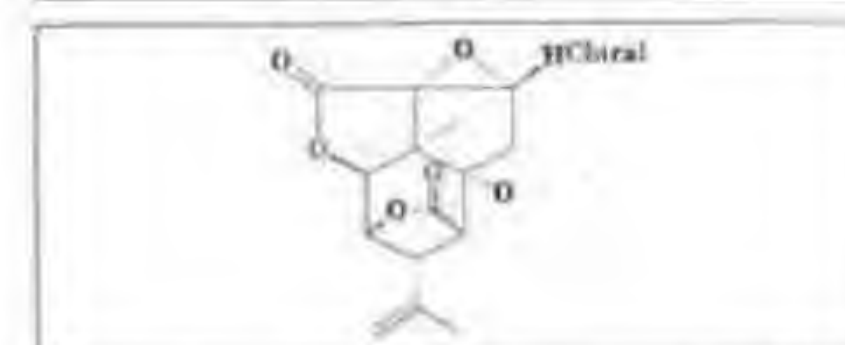
№	Имя	Стр.
565	PECTINOSIDE-B	724
CAS №	106521-63-5	Regist. код: B
Актив.	CYTOSTATICS	



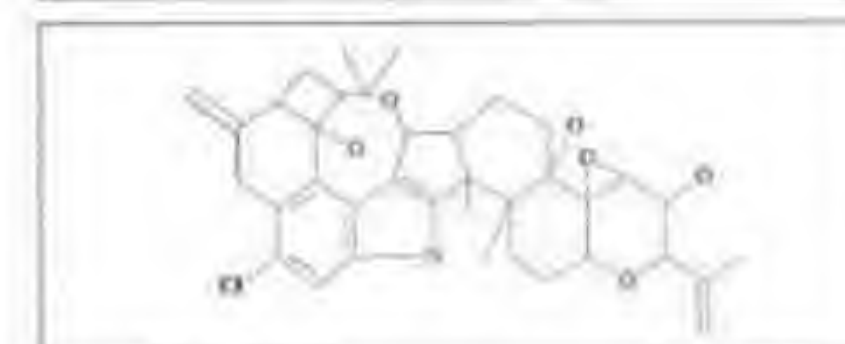
№	Имя	Стр.
567	PENTALENOLACTONE	724
CAS №	31501-48-1	Regist. код: B
Актив.	ANTIBIOTICS; VIRUCIDES	



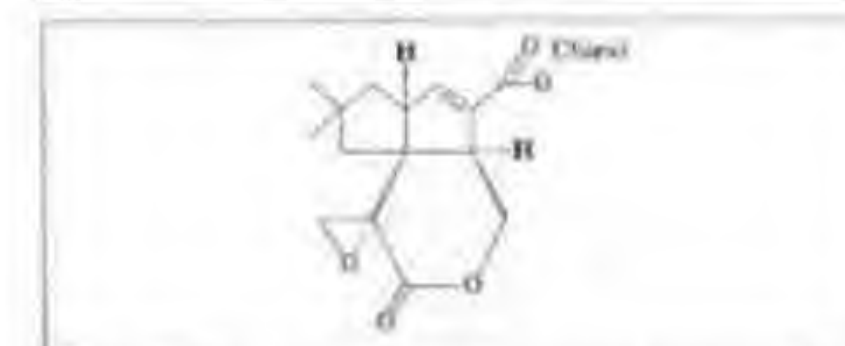
№	Имя	Стр.
562	PATELLAZOLE-C	724
CAS №	117527-07-8	Regist. код: B
Актив.	CYTOSTATICS; FUNGICIDES	



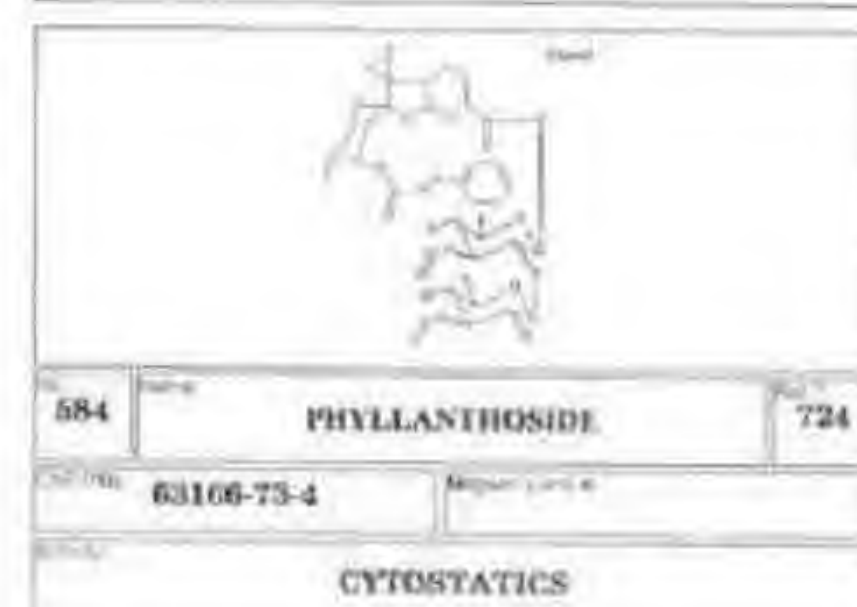
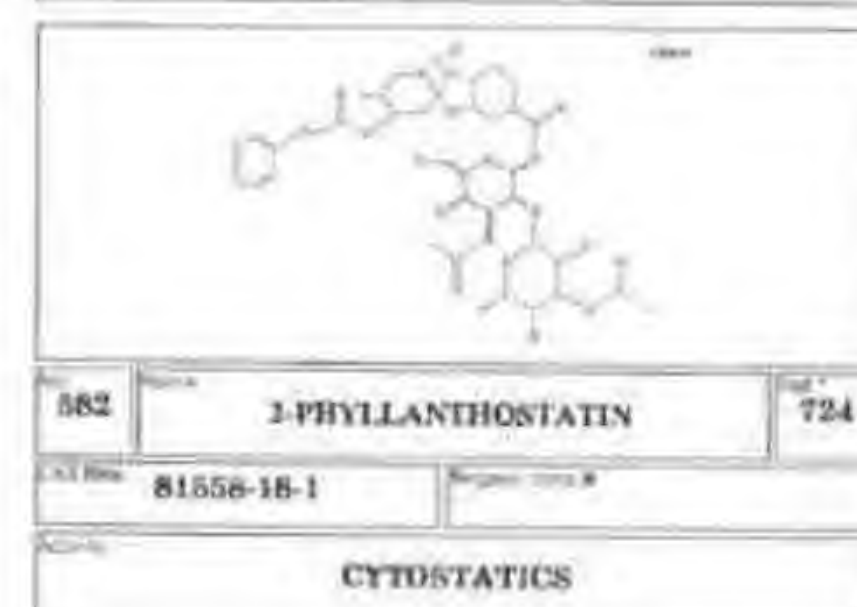
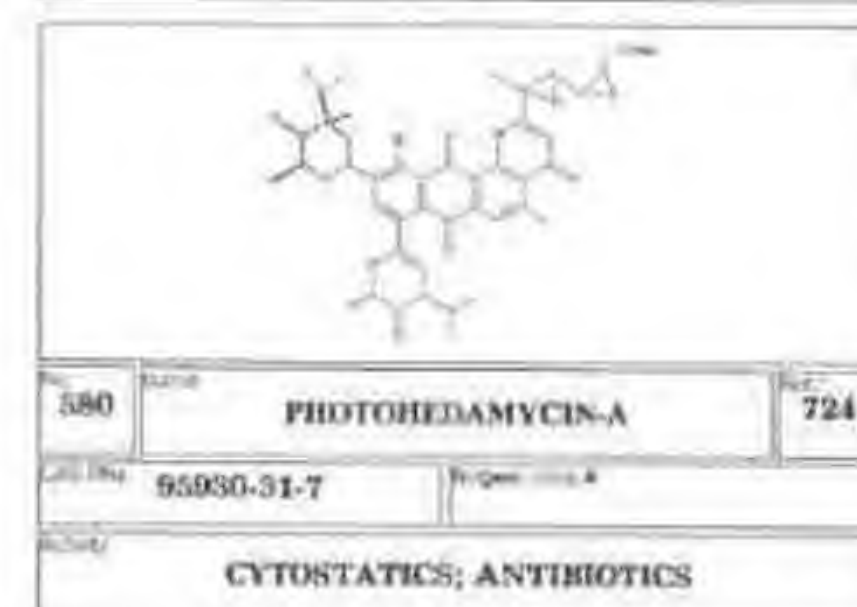
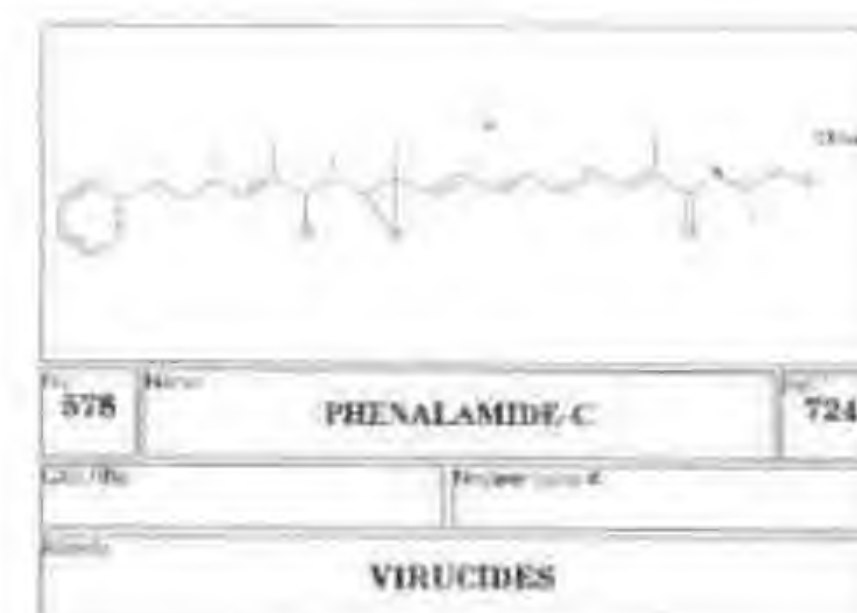
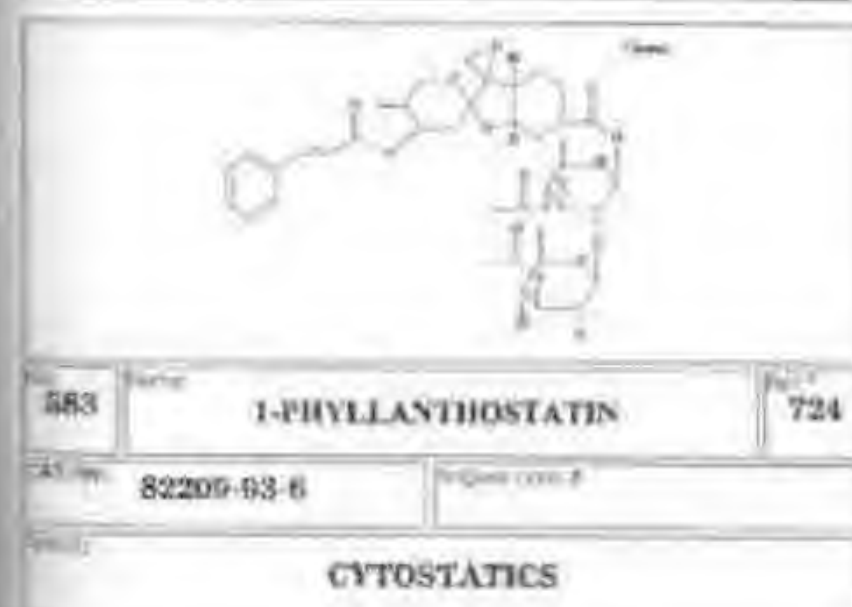
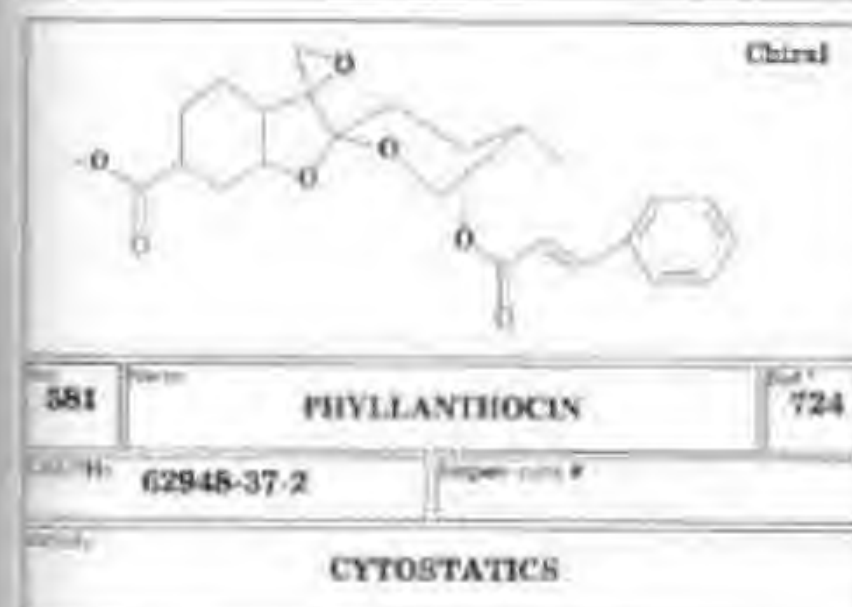
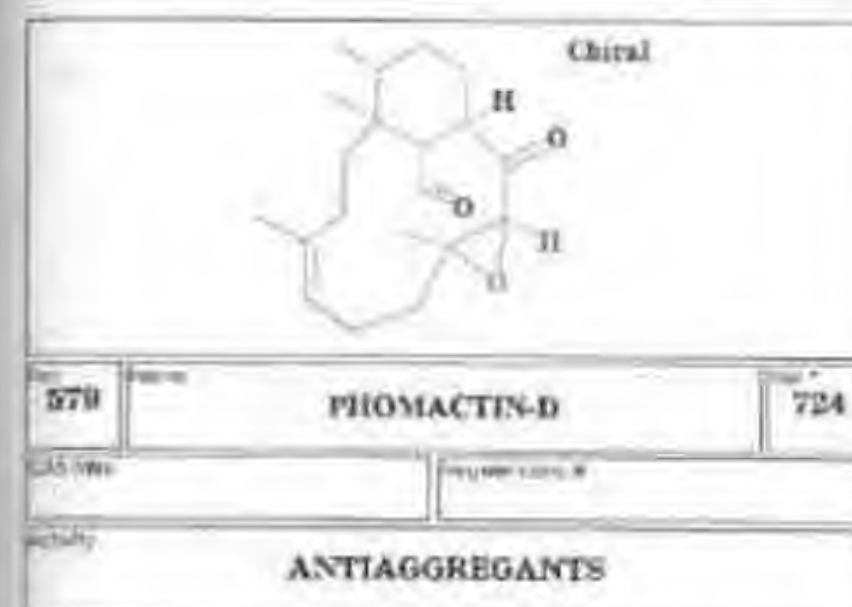
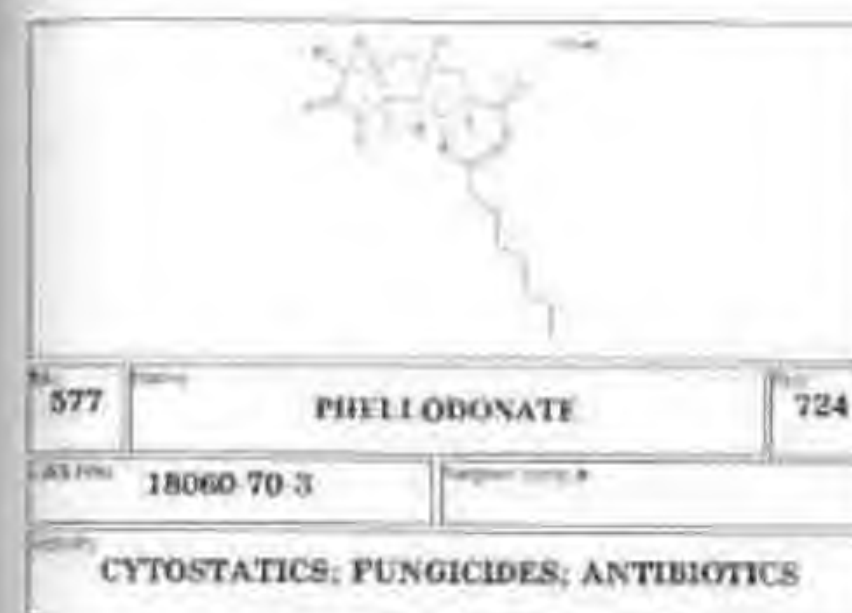
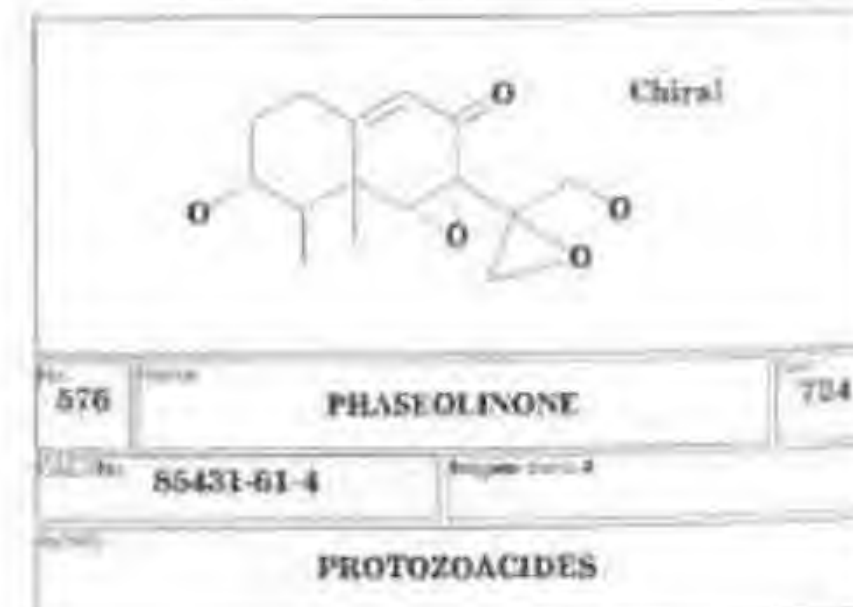
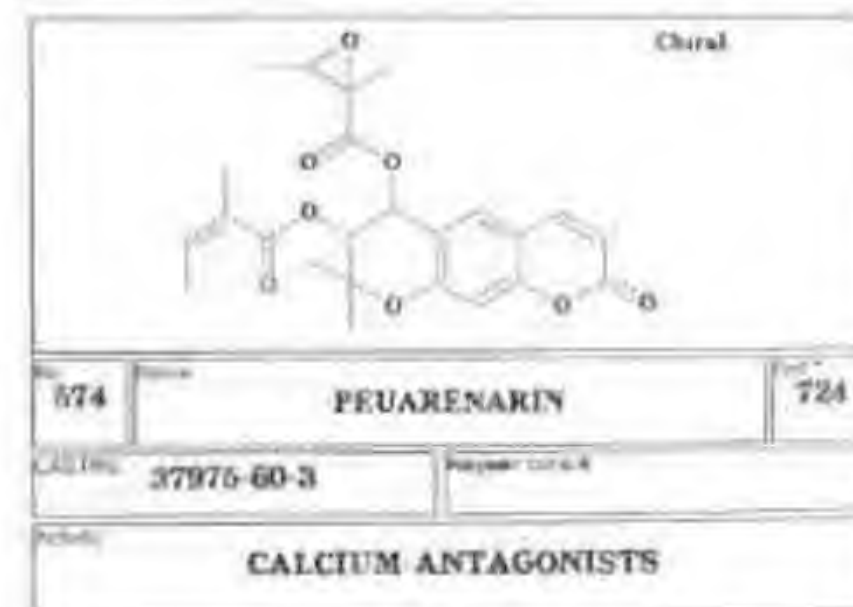
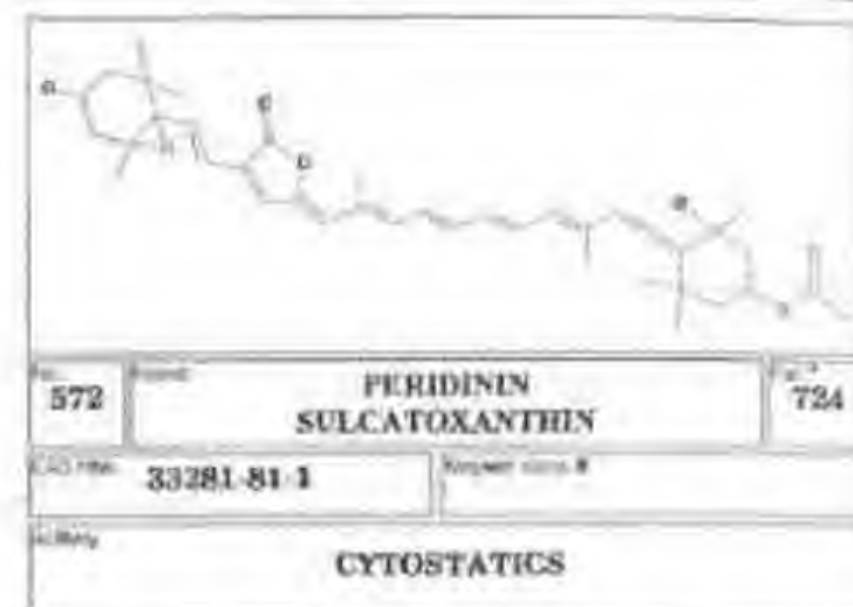
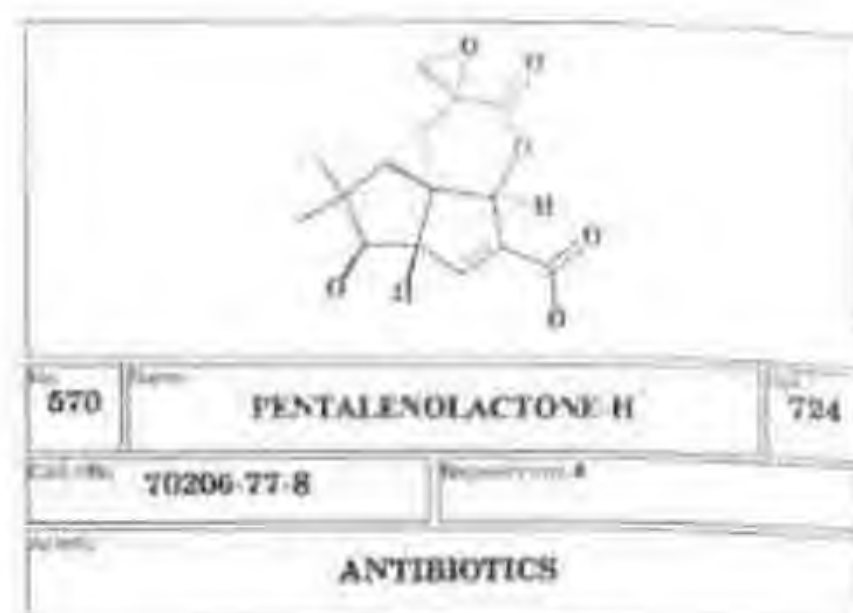
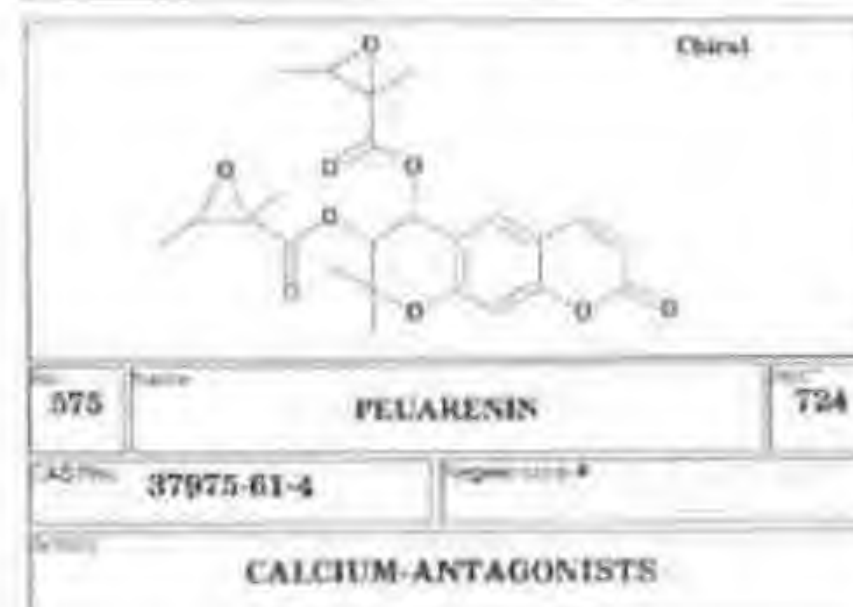
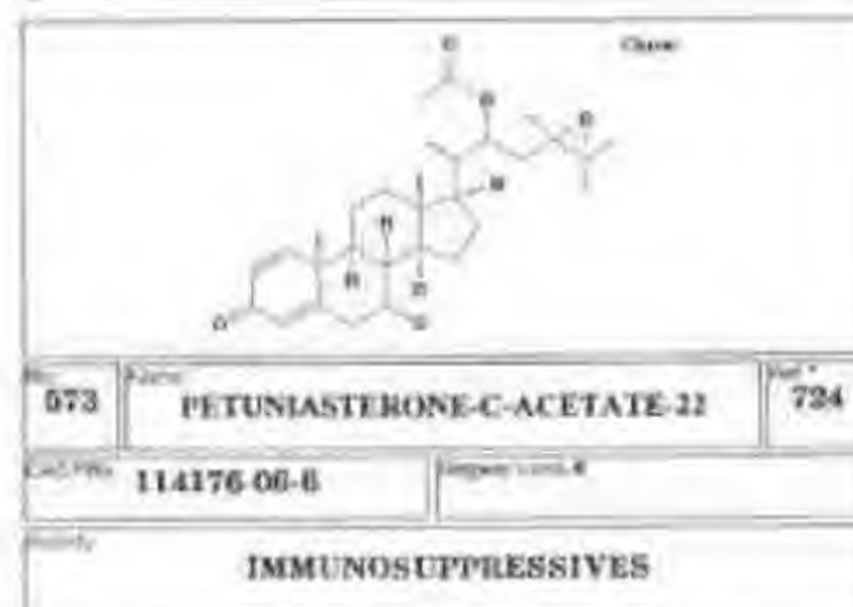
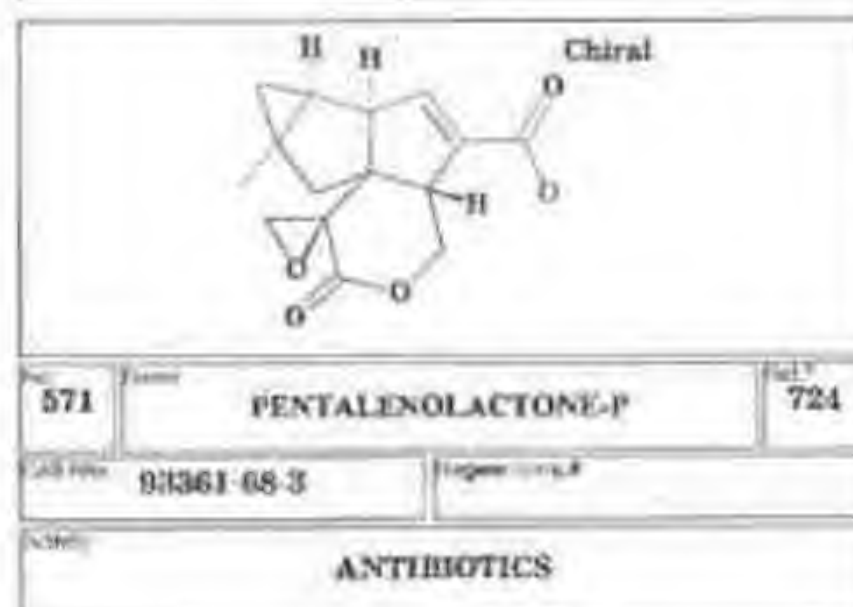
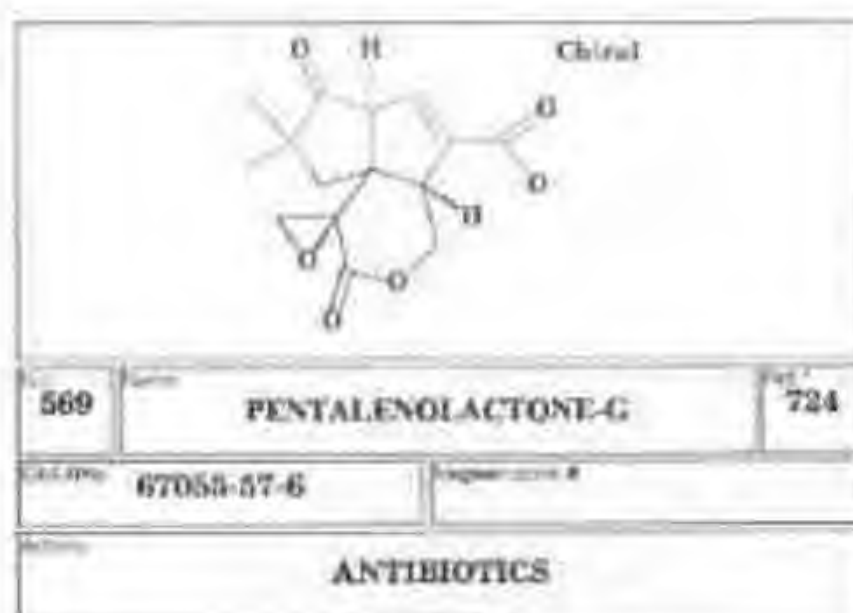
№	Имя	Стр.
564	PICROTOXININ	724
CAS №	17617-45-7	Regist. код: B
Актив.	PHYTOTOXINS	

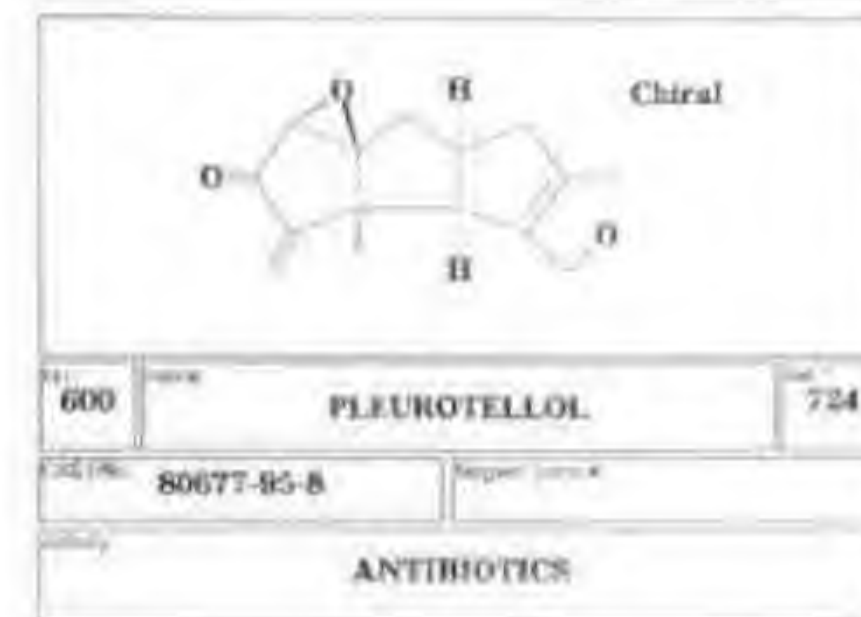
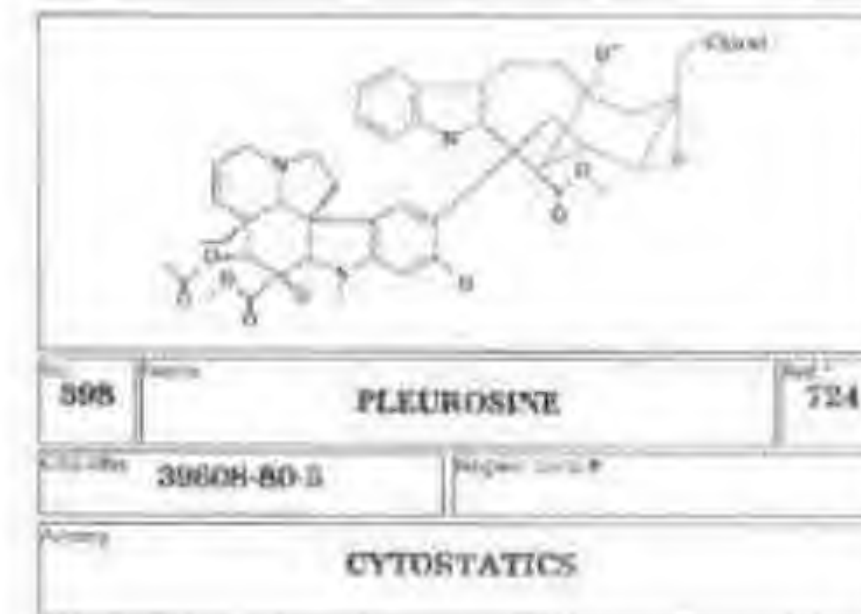
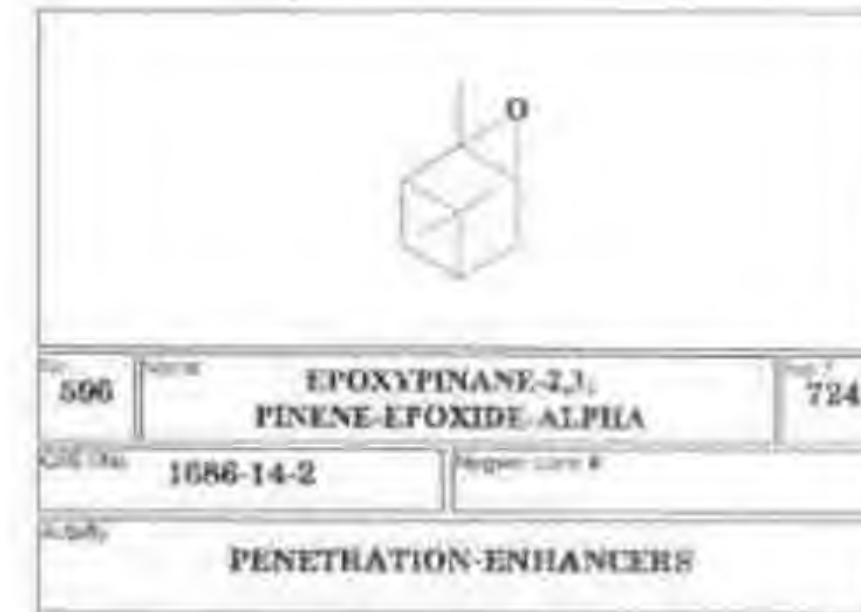
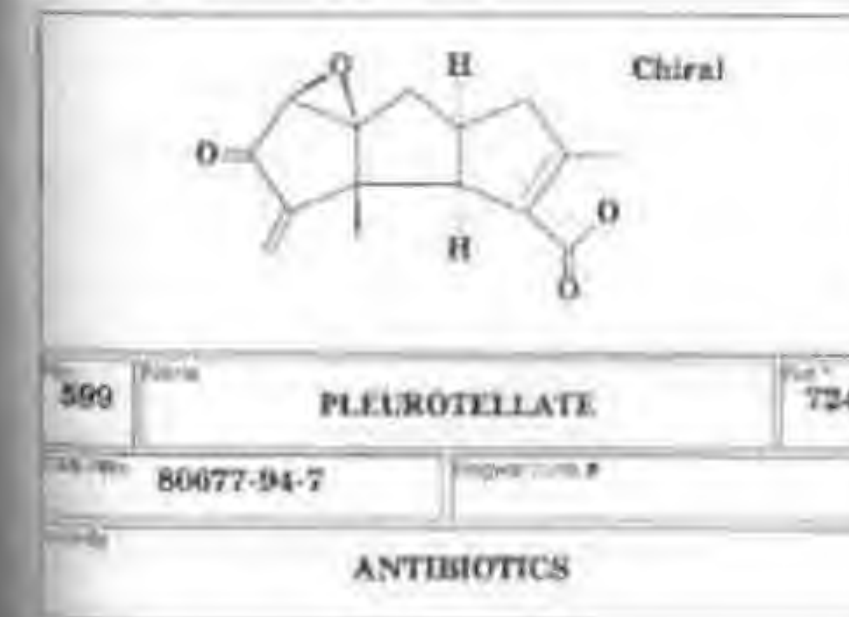
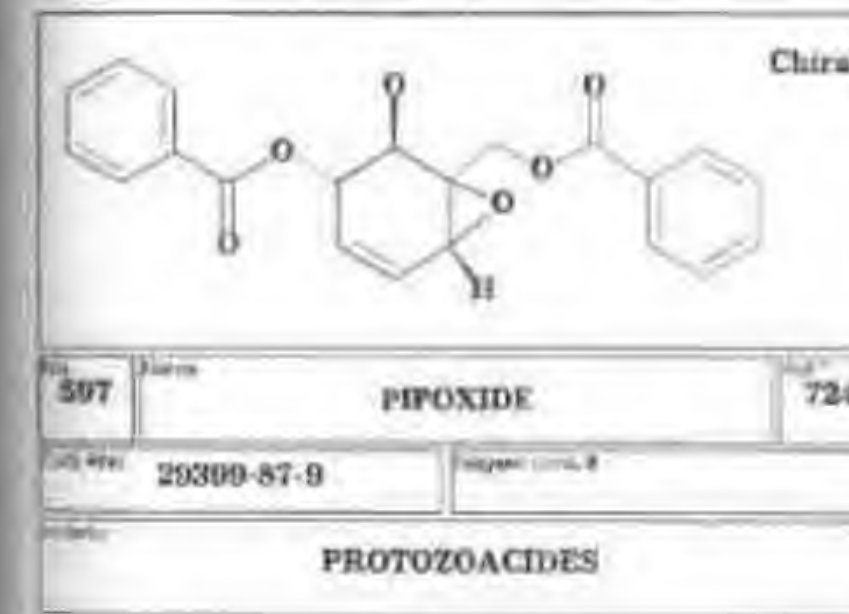
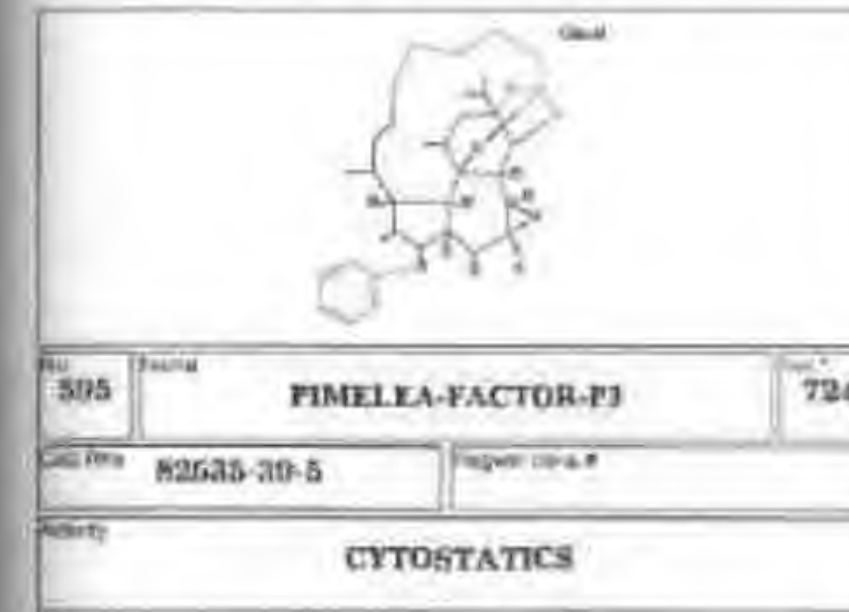
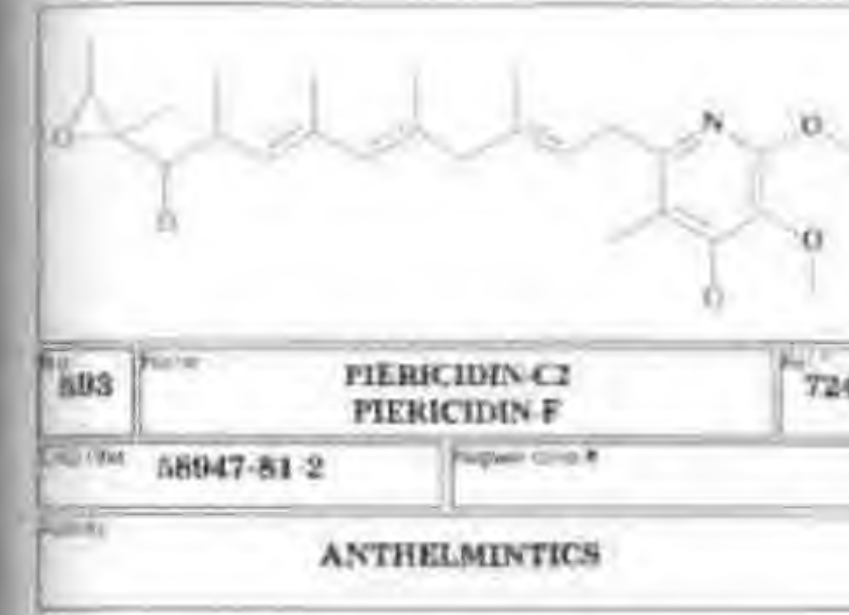
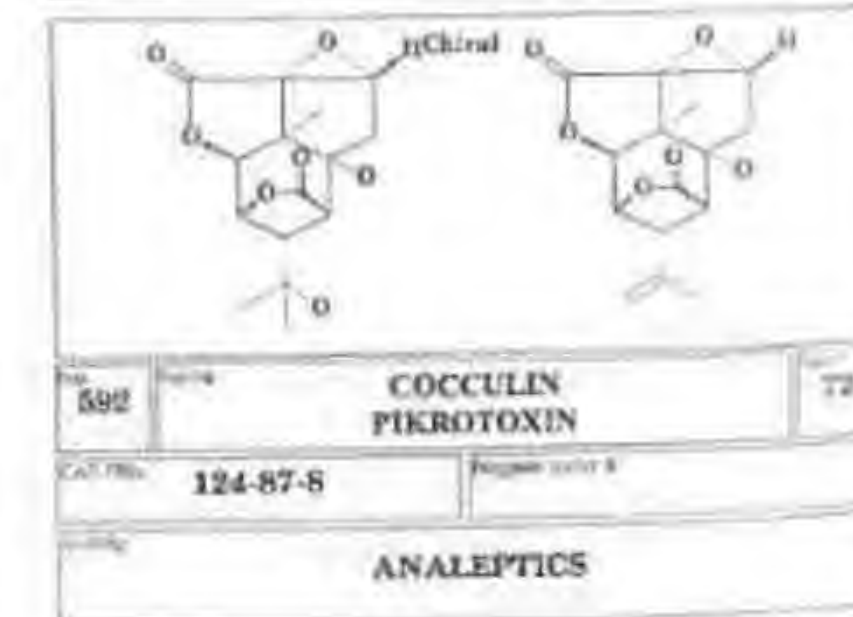
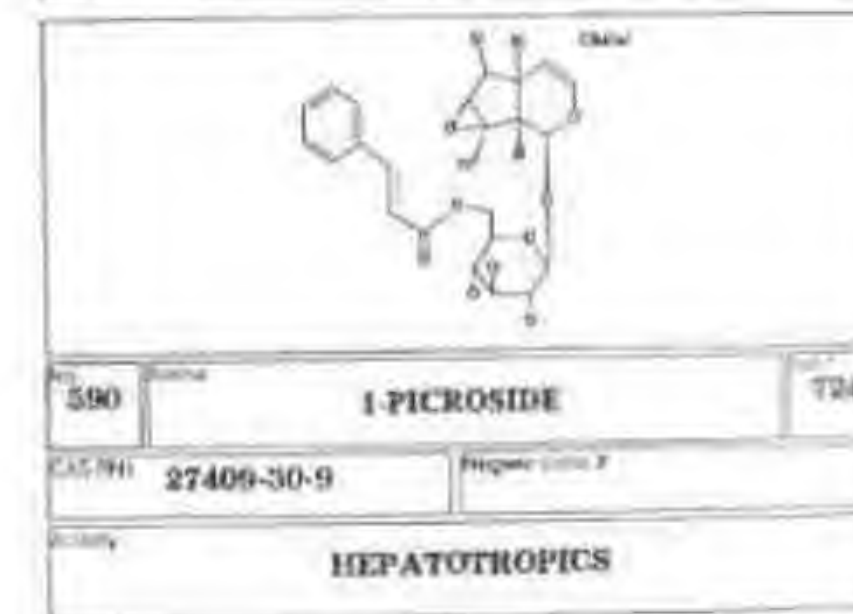
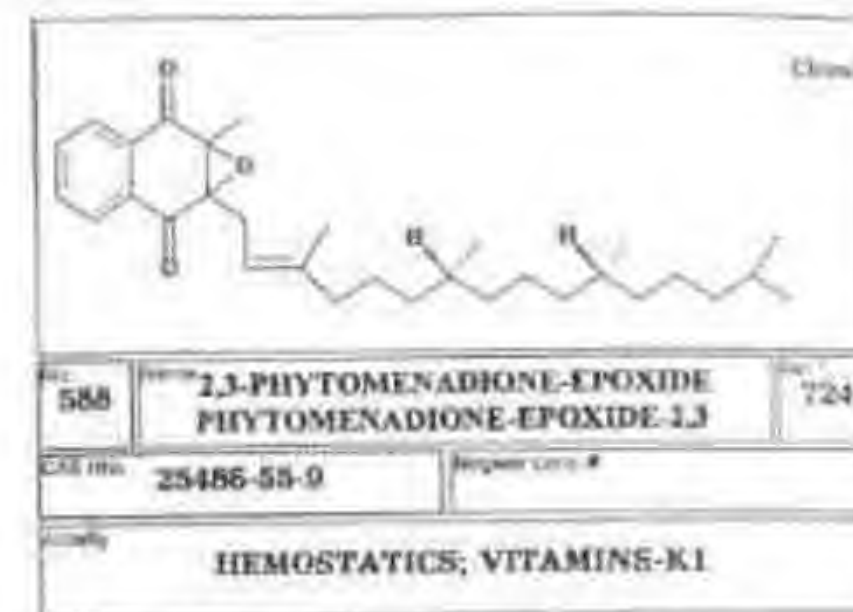
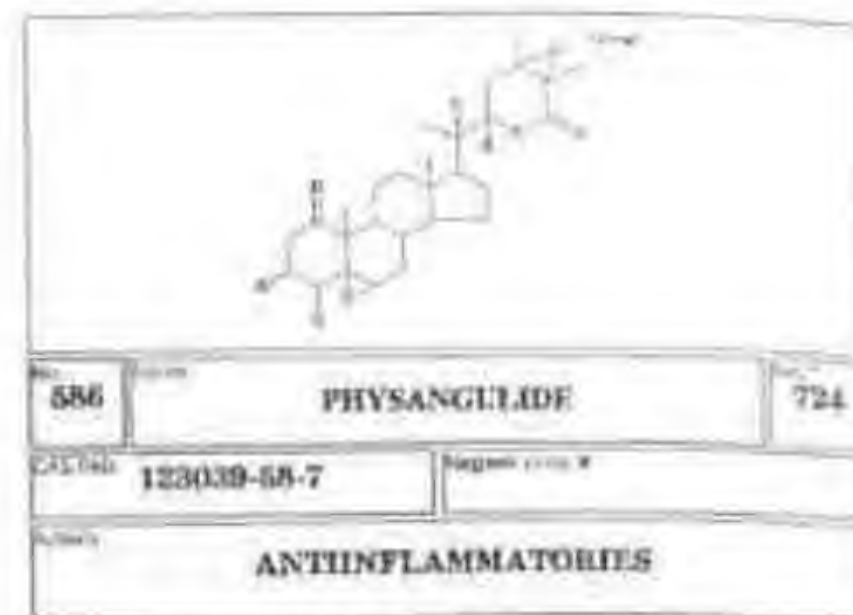
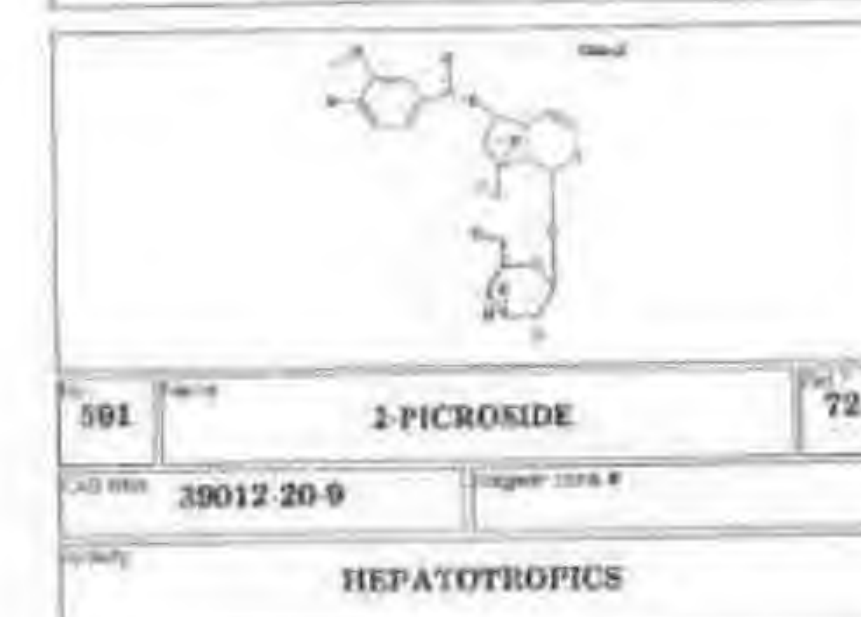
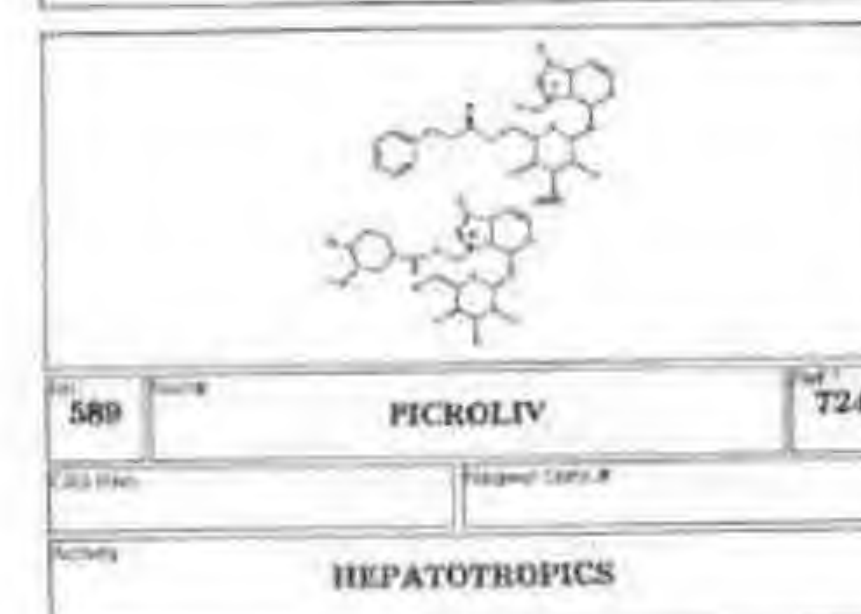
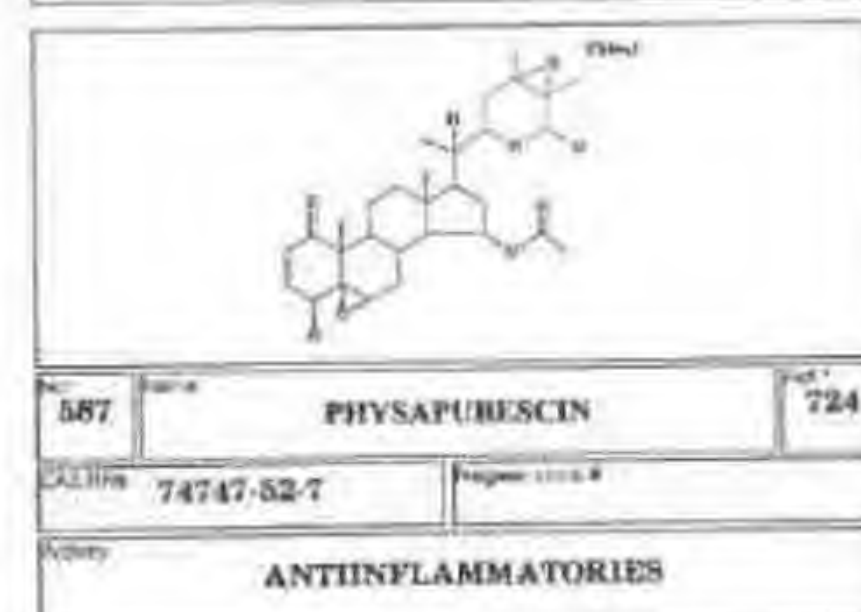
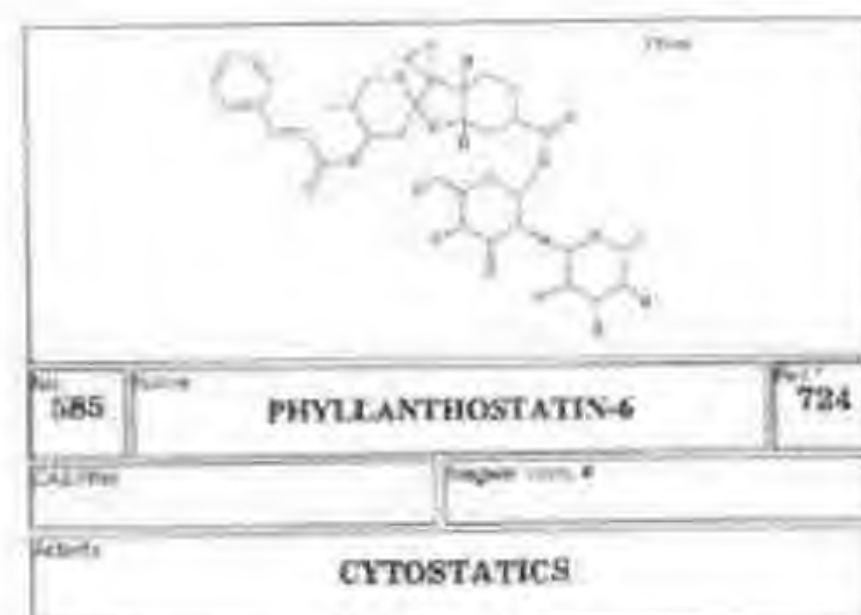


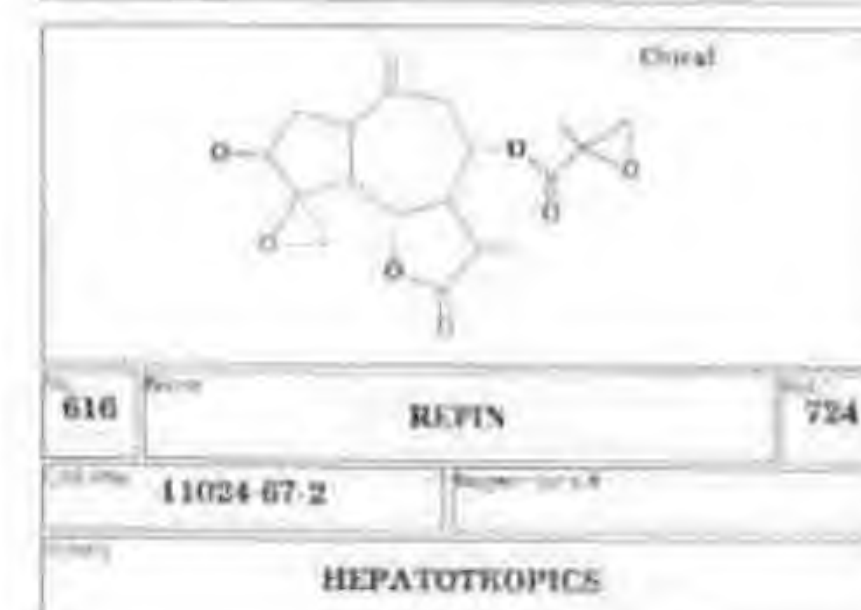
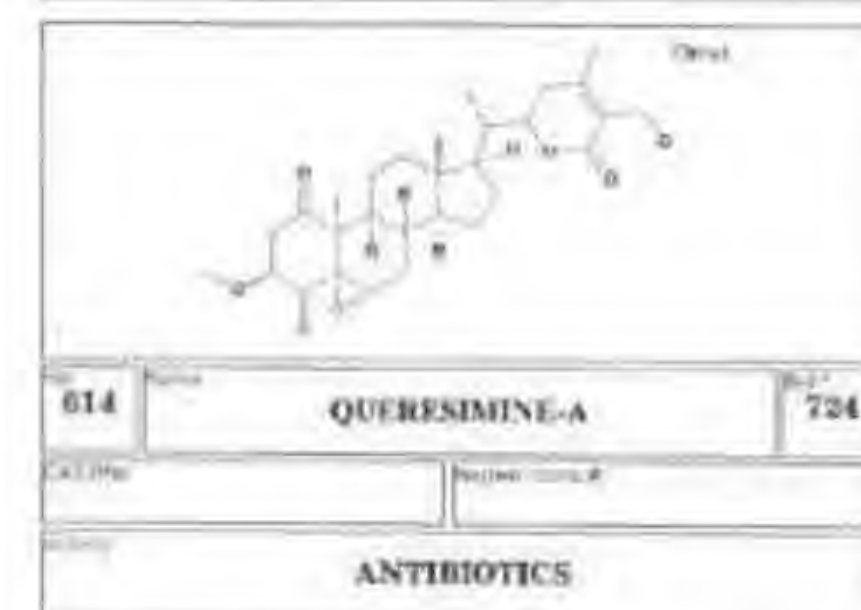
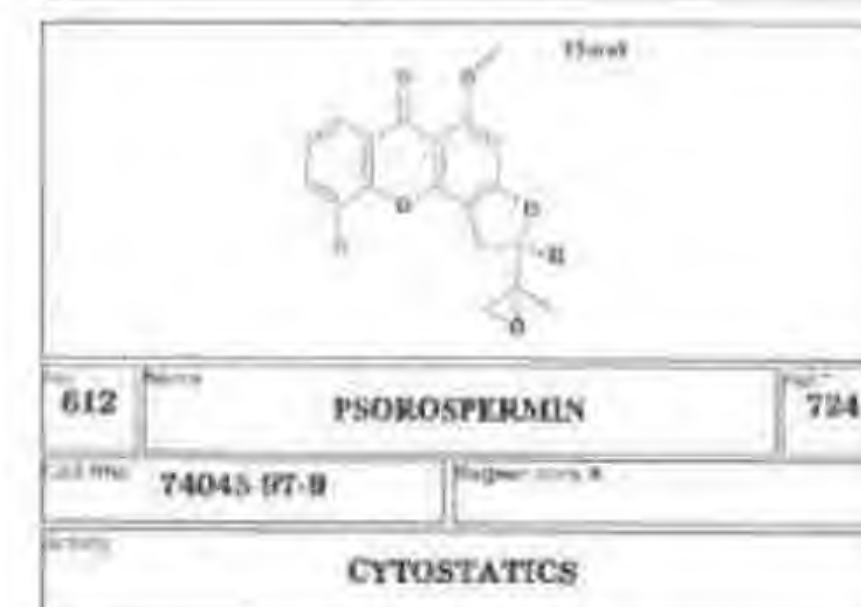
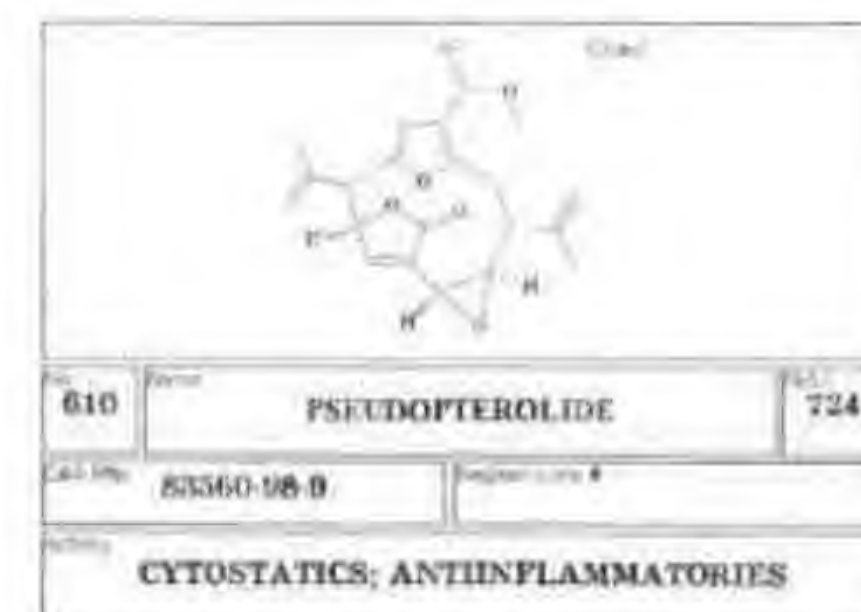
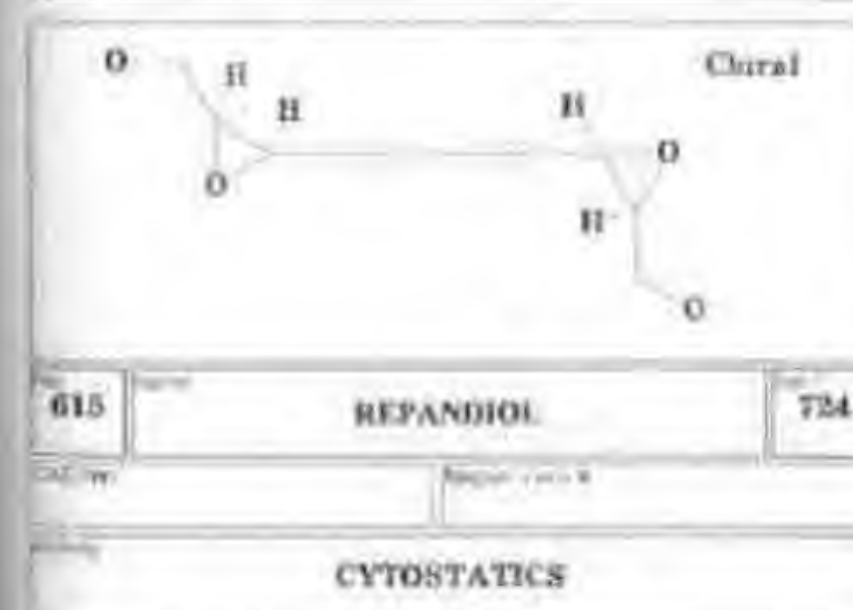
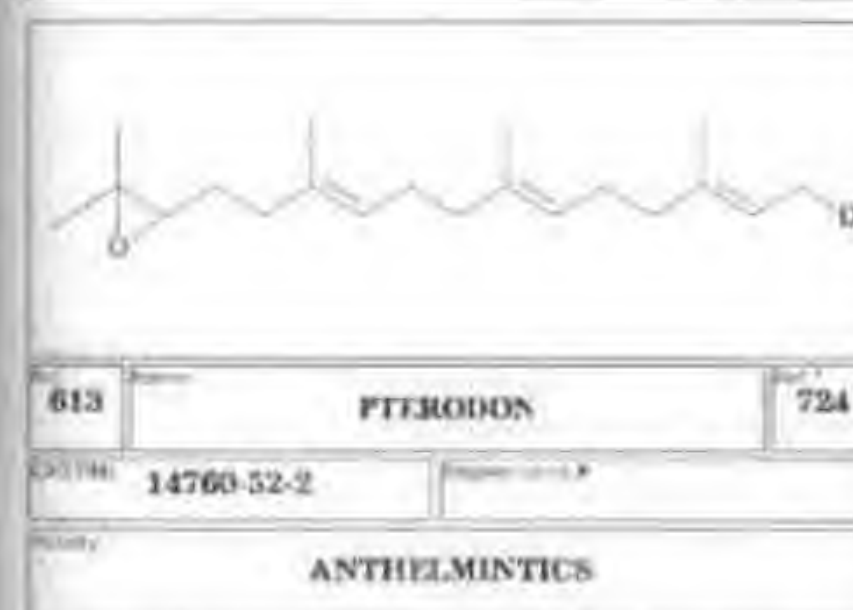
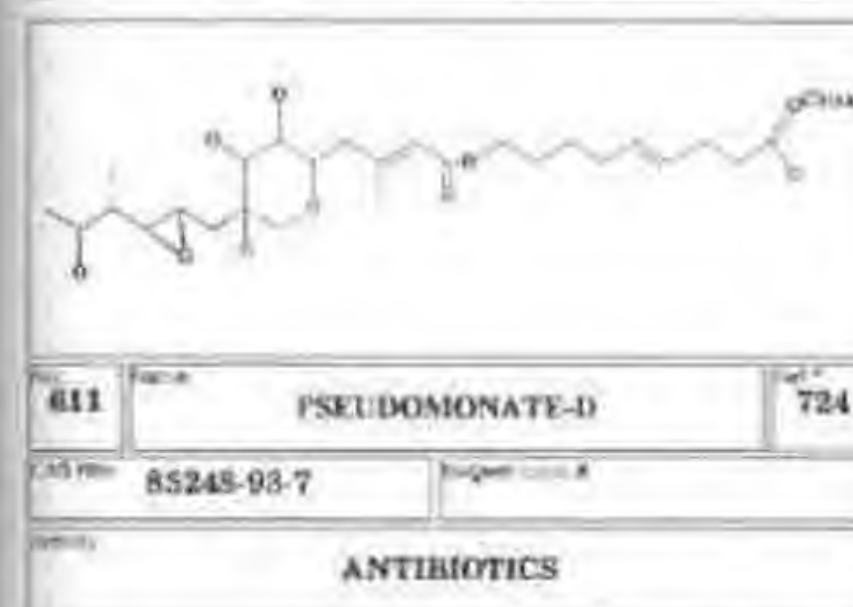
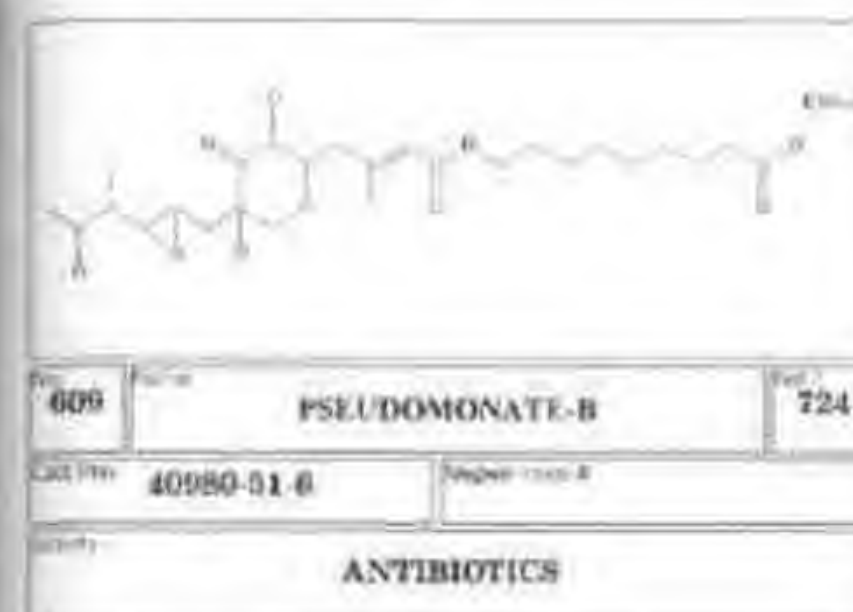
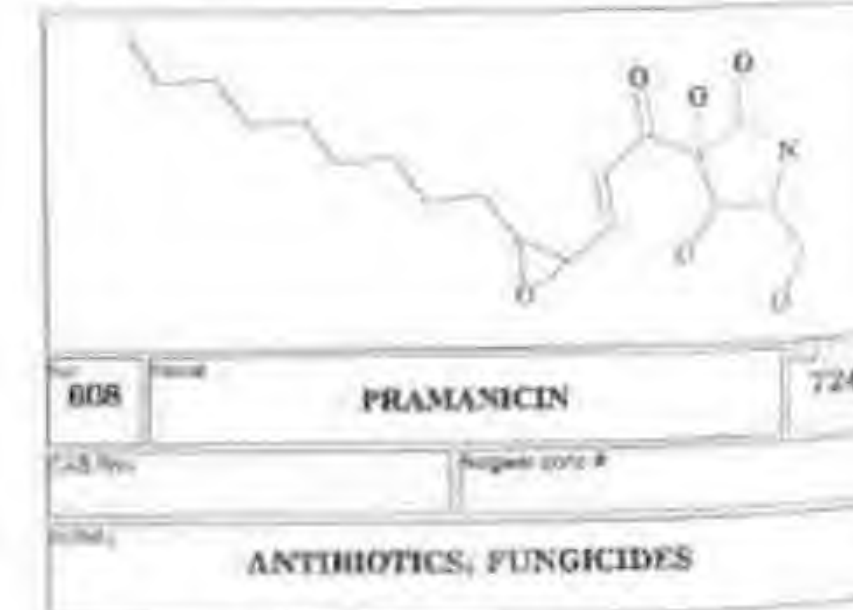
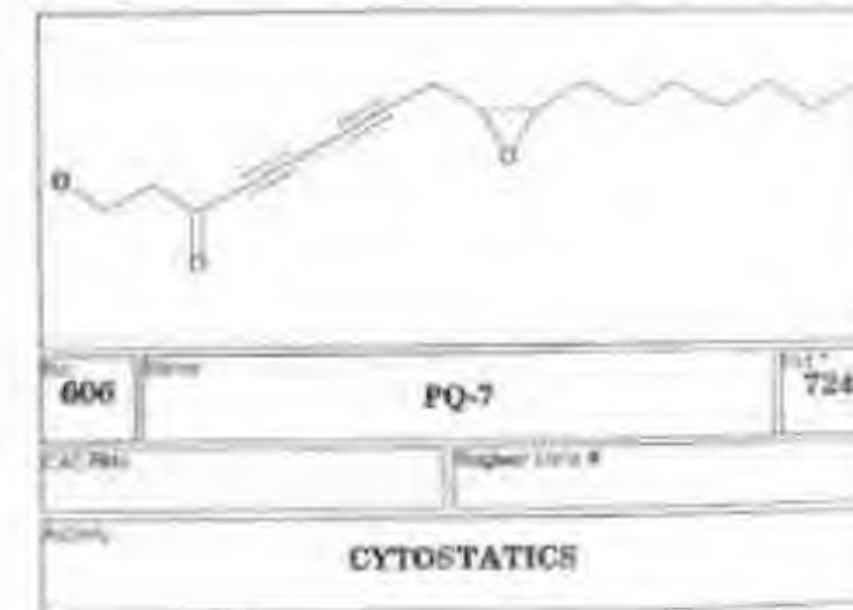
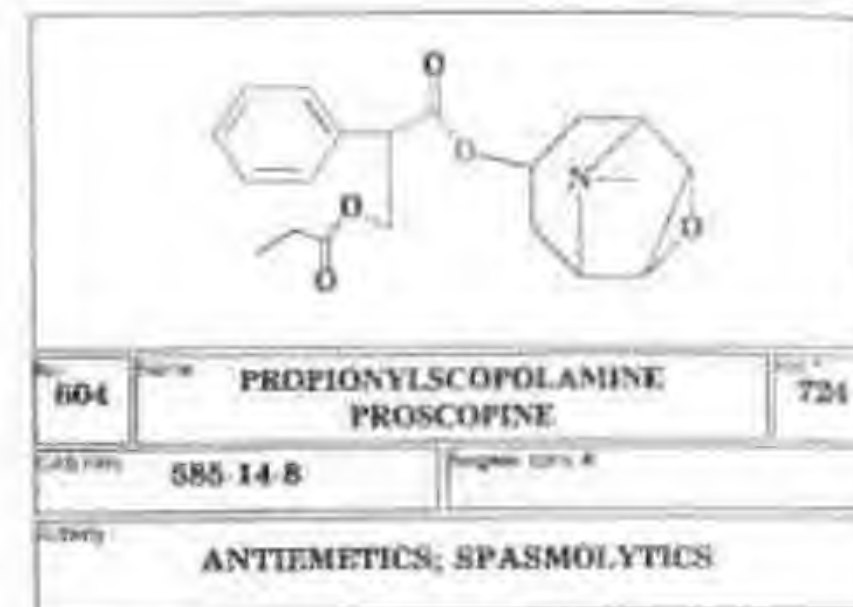
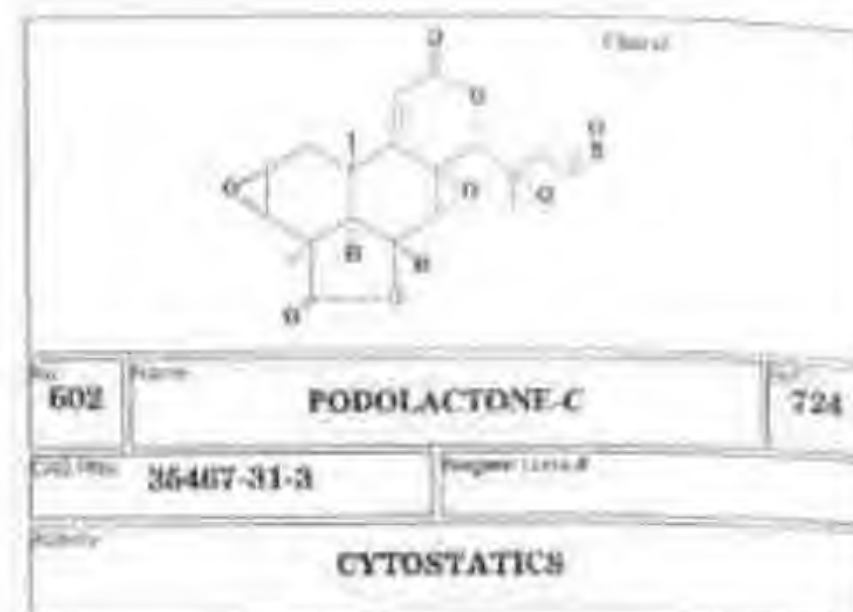
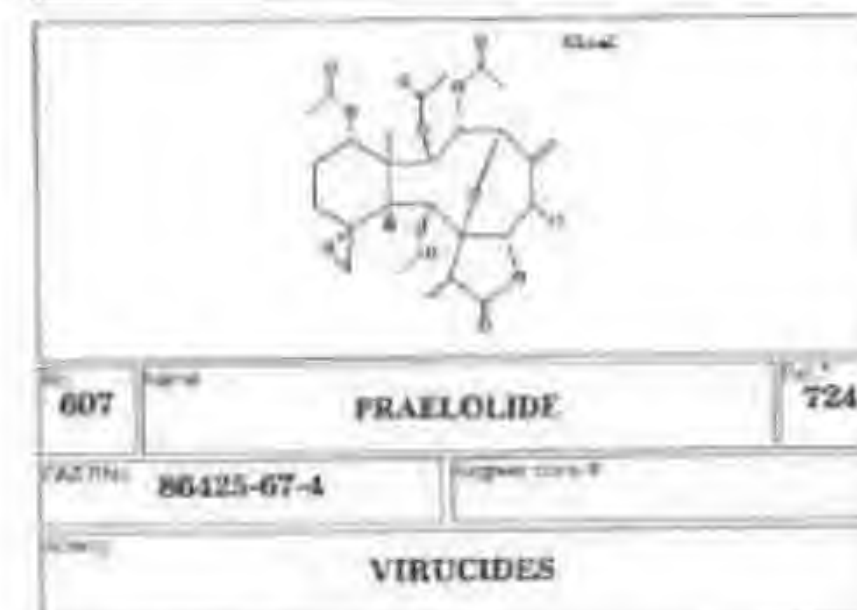
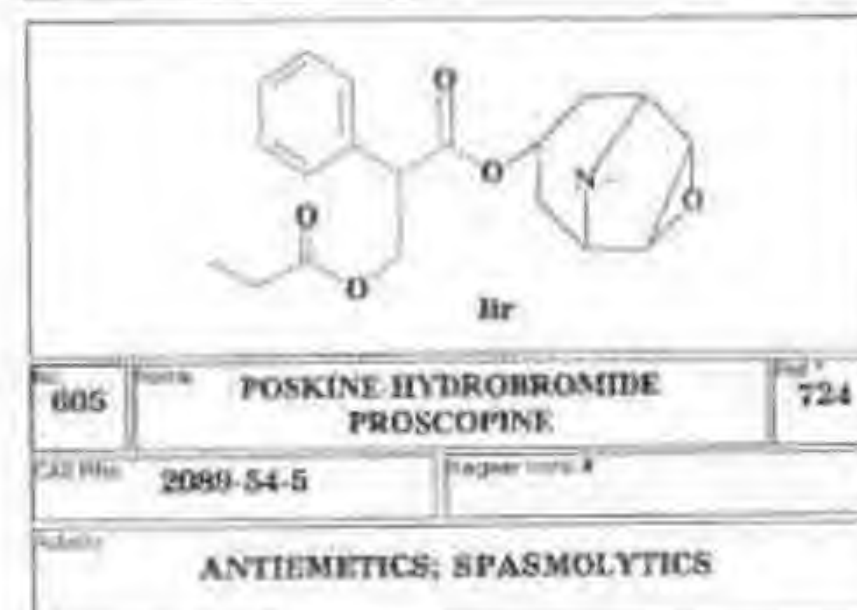
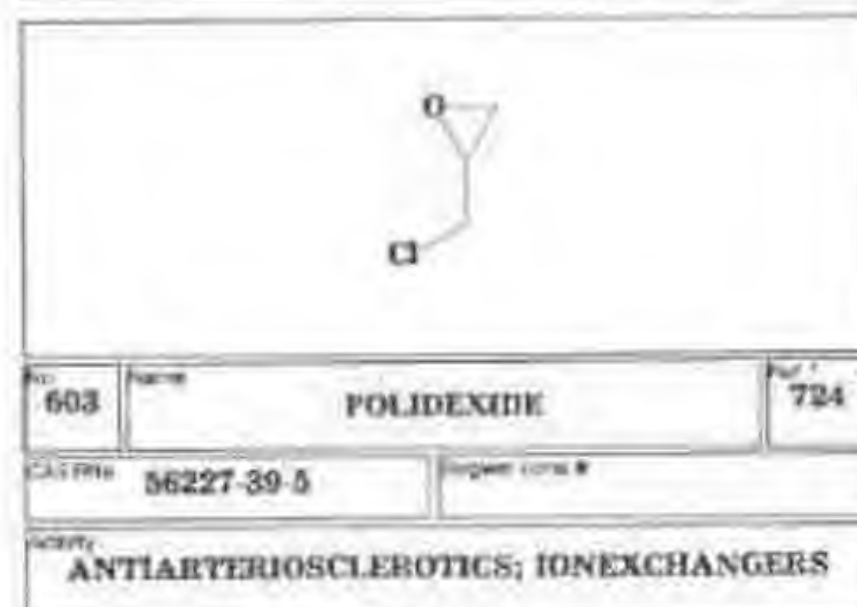
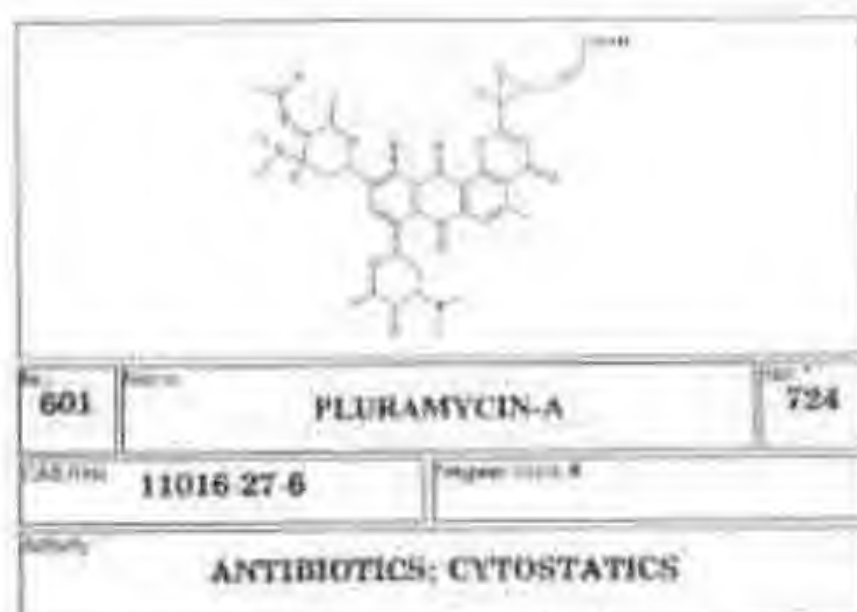
№	Имя	Стр.
566	PENITREM-A	724
CAS №	12627-35-9	Regist. код: B
Актив.	TOXINS	

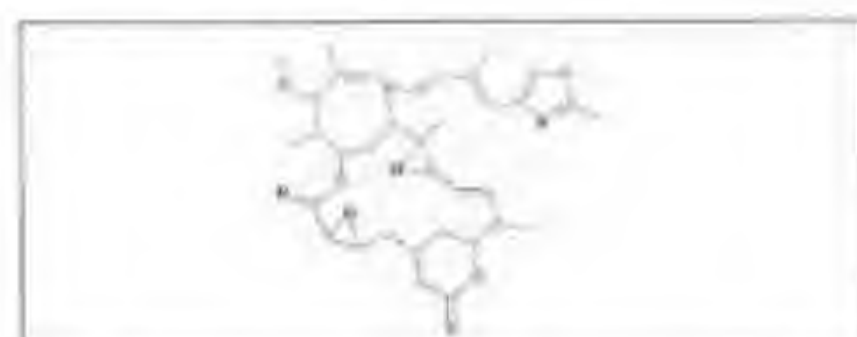


№	Имя	Стр.
568	PENTALENOLACTONE-F	724
CAS №	85416-36-0	Regist. код: B
Актив.	ANTIBIOTICS	





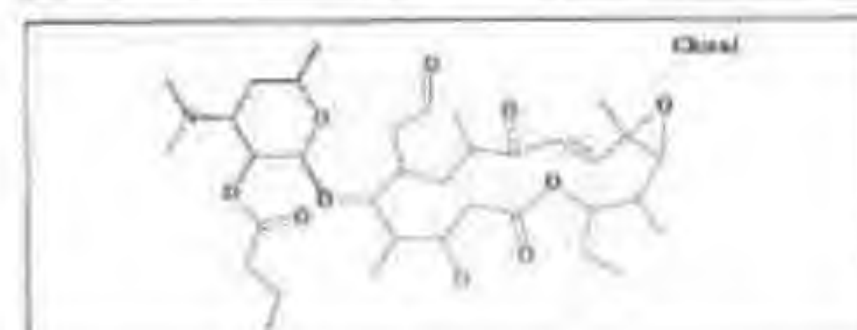




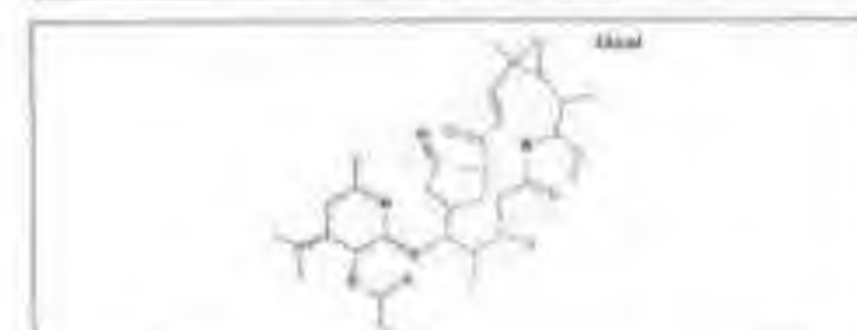
№	Имя	Стр.
617	RHIZOXIN	724
CAS №	90906-54-6	Регистр. код: R
Актив.	CYTOSTATICS; ANTIBIOTICS; FUNGICIDES	



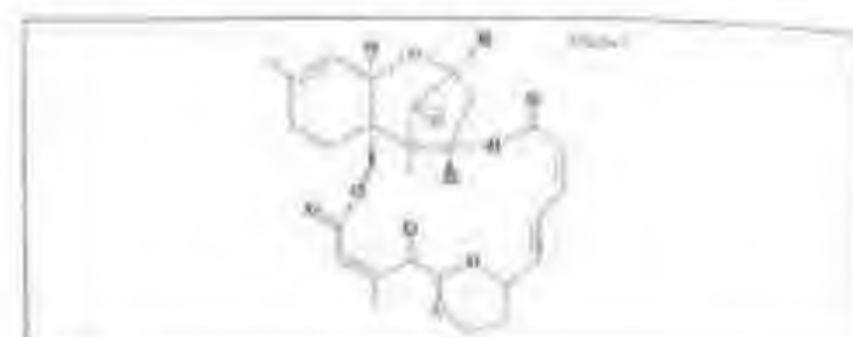
№	Имя	Стр.
619	RORIDIN-L2	724
CAS №	85124-22-7	Регистр. код: R
Актив.	CYTOSTATICS	



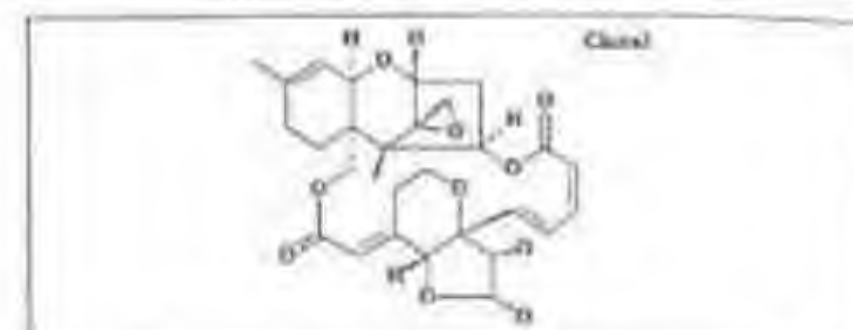
№	Имя	Стр.
621	BUTYRATE-ROSARAMICIN	724
CAS №	55163-30-5	Регистр. код: R
Актив.	ANTIBIOTICS	



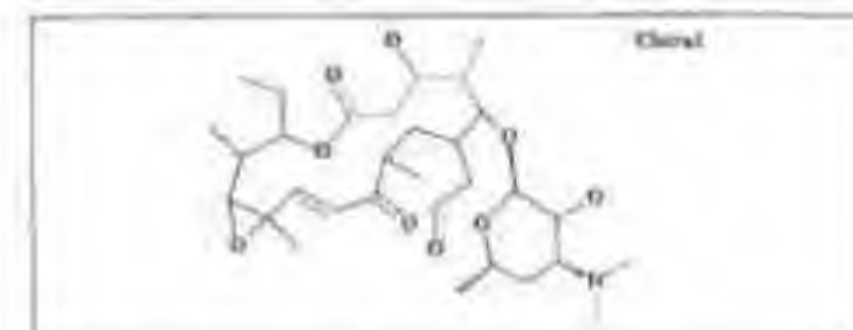
№	Имя	Стр.
623	PROPIONATE-ROSARAMICIN	724
CAS №	51481-64-2	Регистр. код: R
Актив.	ANTIBIOTICS	



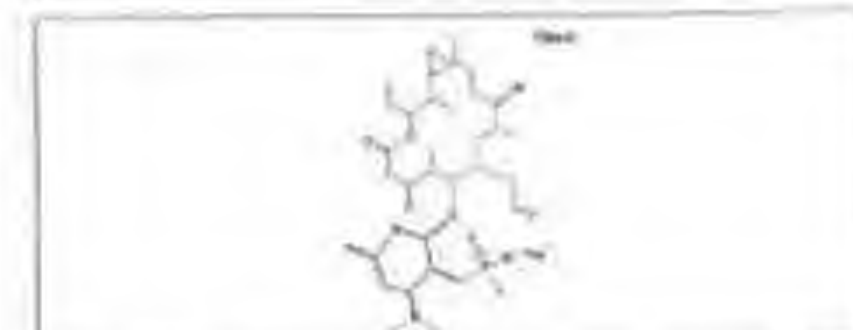
№	Имя	Стр.
618	RORIDIN-J	724
CAS №	74072-83-6	Регистр. код: R
Актив.	CYTOSTATICS	



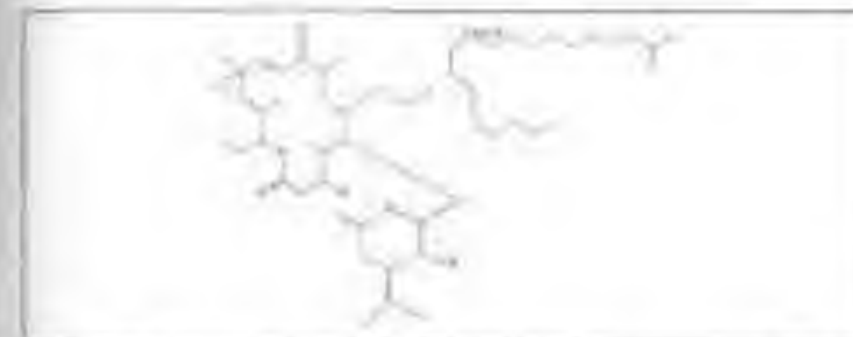
№	Имя	Стр.
620	RORITOXIN-A	724
CAS №	102852-48-2	Регистр. код: R
Актив.	ANTIBIOTICS	



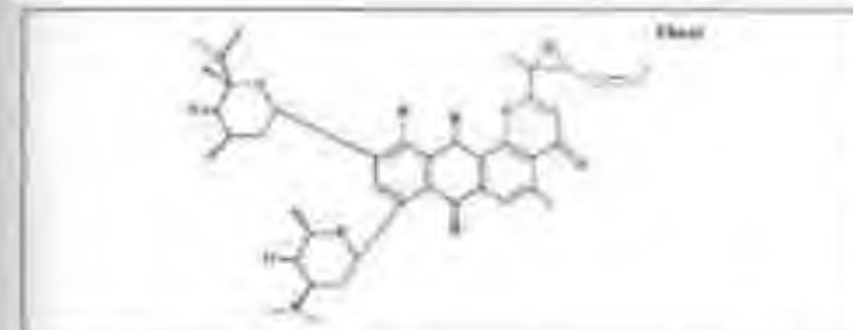
№	Имя	Стр.
622	JUVENINGCIN-A3, ROSAMICIN	724
CAS №	35834-26-5	Регистр. код: R
Актив.	ANTIBIOTICS	



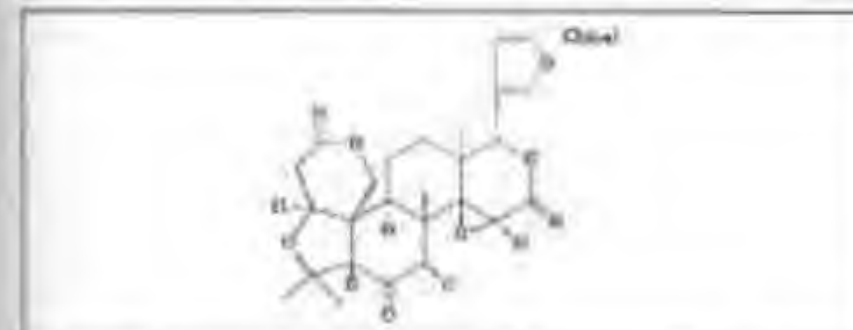
№	Имя	Стр.
624	ROSAMICIN-PHOSPHATE-SODIUM	724
CAS №	60802-40-6	Регистр. код: R
Актив.	ANTIBIOTICS	



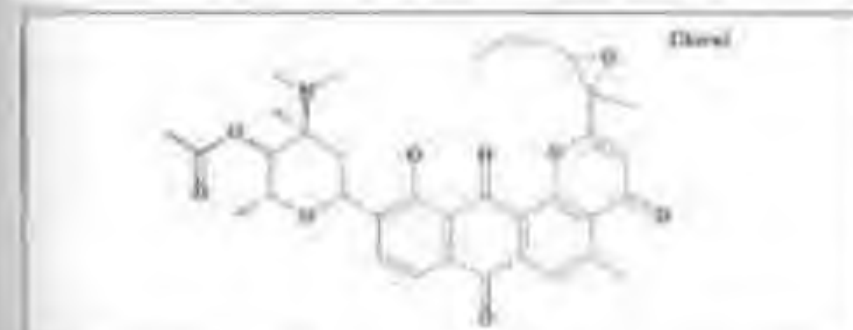
№	Имя	Стр.
625	ROSAMICIN-STEARATE	724
CAS №	51547-64-9	Регистр. код: R
Актив.	ANTIBIOTICS	



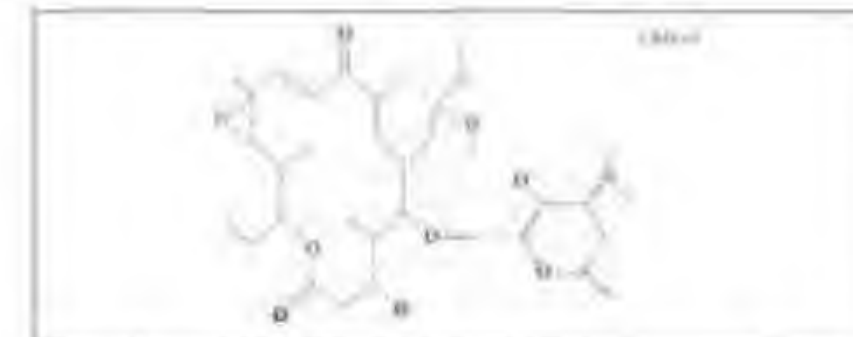
№	Имя	Стр.
627	RUBIFLAVIN-A	724
CAS №	77849-09-3	Регистр. код: R
Актив.	ANTIBIOTICS; CYTOSTATICS	



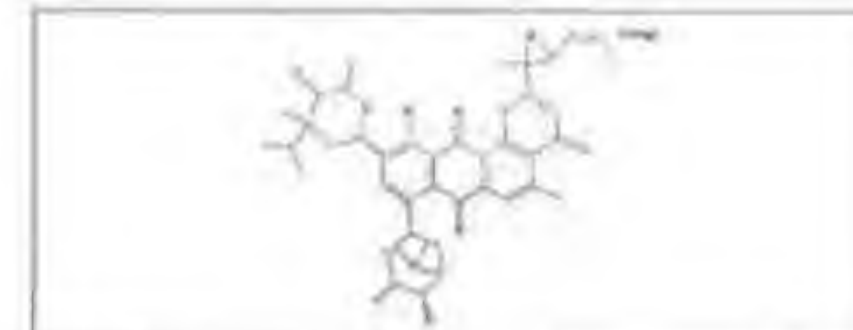
№	Имя	Стр.
629	RUTAEVIN	724
CAS №	33237-37-5	Регистр. код: R
Актив.	PHYTONCIDES	



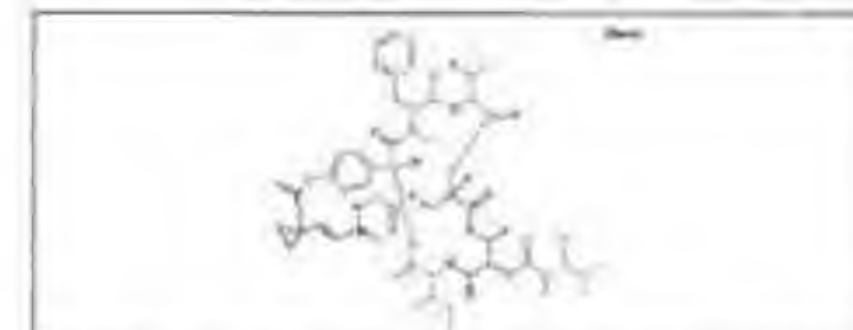
№	Имя	Стр.
631	SAPTOMYCIN-D	724
CAS №		Регистр. код: R
Актив.	ANTIBIOTICS; CYTOSTATICS; FUNGICIDES	



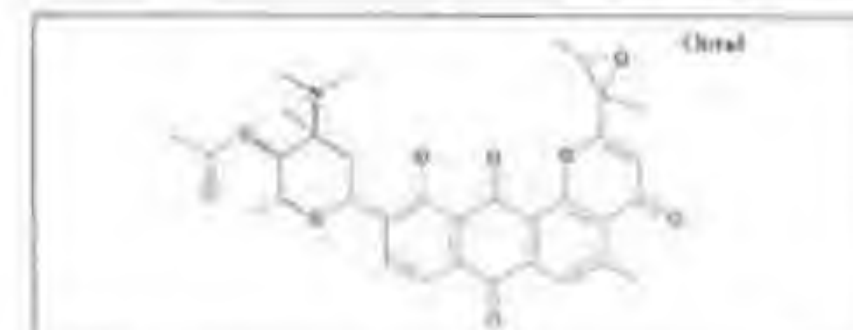
№	Имя	Стр.
626	ROSARAMICIN-DIMETHYLACETAL	724
CAS №		Регистр. код: R
Актив.	ANTIBIOTICS	



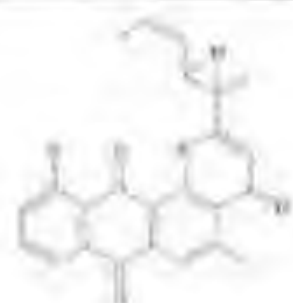
№	Имя	Стр.
628	RUBIFLAVIN	724
CAS №	11016-71-0	Регистр. код: R
Актив.	ANTIBIOTICS	



№	Имя	Стр.
630	SALINAMIDE-A	724
CAS №		Регистр. код: R
Актив.	ANTINFLAMMATORIES	



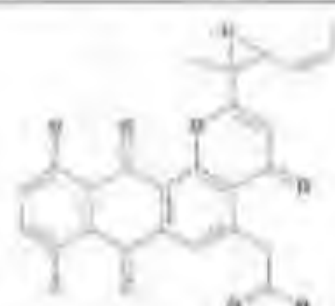
№	Имя	Стр.
632	SAPTOMYCIN-E	724
CAS №		Регистр. код: R
Актив.	ANTIBIOTICS; CYTOSTATICS	



633 Saptomycin-F 724

CAS No. 14999-10-8

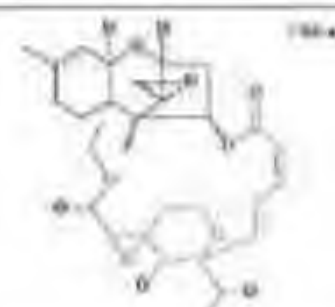
ANTIBIOTICS; CYTOSTATICS



635 Sapurimycin 724

CAS No. 14999-10-8

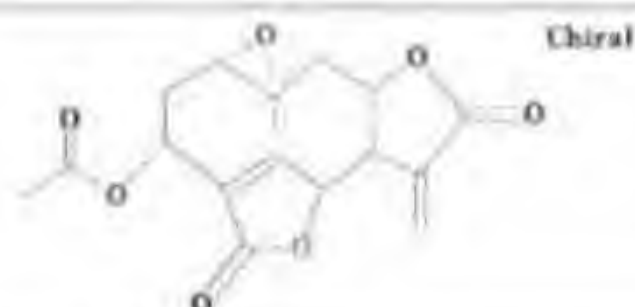
ANTIBIOTICS; CYTOSTATICS



637 Satratoxin-G 724

CAS No. 53126-63-9

TOXINS



639 Scandanolide 724

CAS No. 23758-16-9

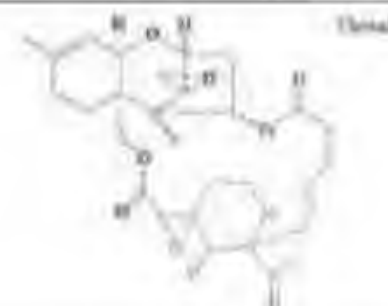
LEUKOTRIENE-ANTAGONISTS;
ANTHINFLAMMATORIES; PAF-ANTAGONISTS



634 Saptomycin-B 724

CAS No. 14999-10-8

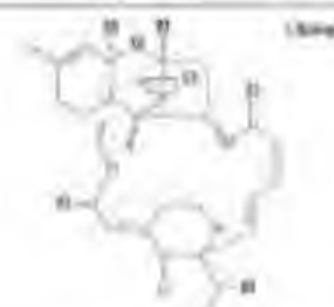
ANTIBIOTICS; CYTOSTATICS



636 Satratoxin-F 724

CAS No. 73513-01-6

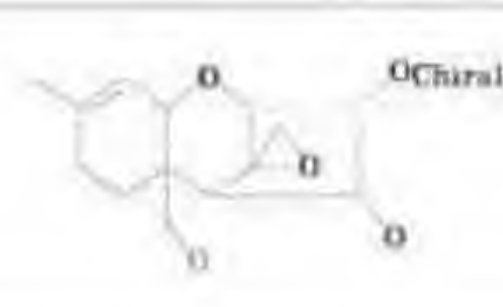
TOXINS



638 Satratoxin-H 724

CAS No. 53126-64-0

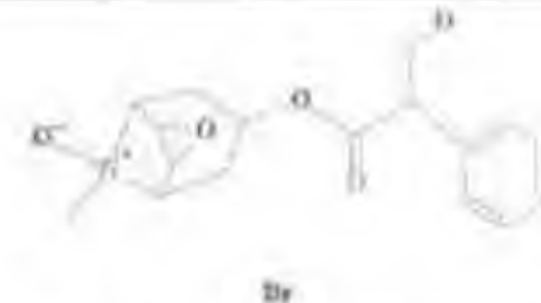
TOXINS



640 Scirpentirol 724

CAS No. 2270-41-9

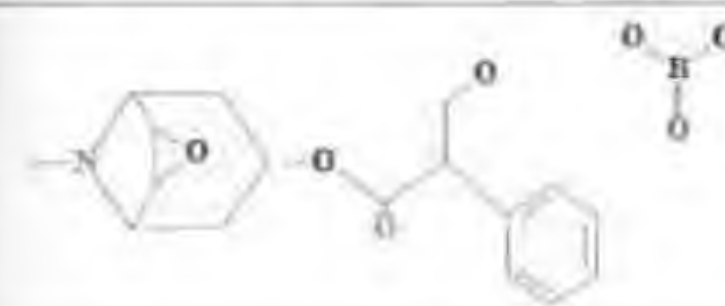
TOXINS



641 Scopolamine-Aminoxide-Hydrobromide 724

CAS No. 6106-81-6

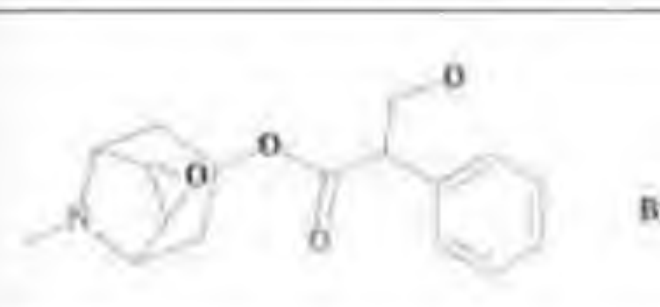
PARASYMPATHOLYTICS;
ANTIEMETICS; ANTIPARKINSONIANS



643 Scopolamine-Borate 724

CAS No. 63956-39-8

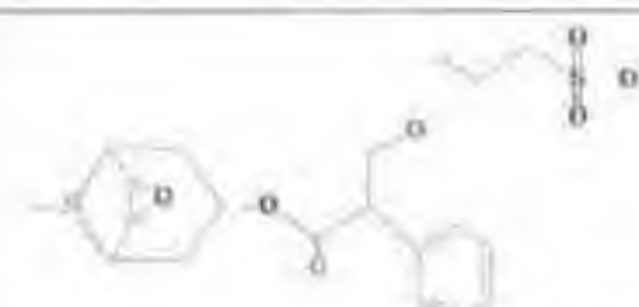
MYDRIATICS



645 Hyosol-Isoscopyl 724

CAS No. 114-49-8

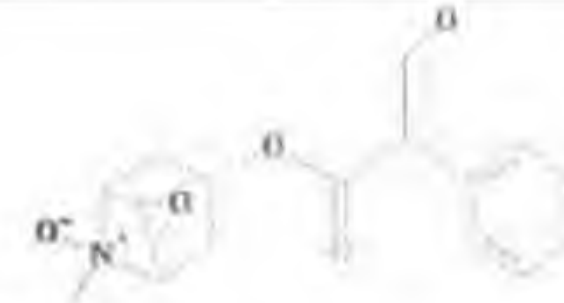
SEDATIVES; SPASMOLYTICS;
PARASYMPATHOLYTICS; MYDRIATICS



647 On-Sultone-Previum 724

CAS No. 14999-10-8

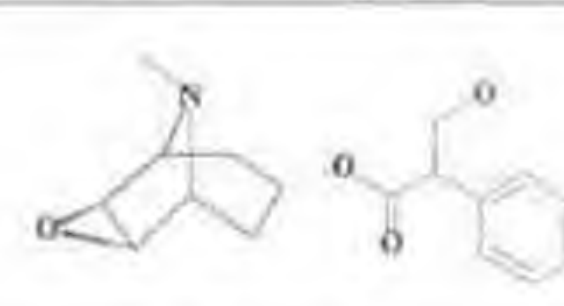
SPASMOLYTICS



642 Dormitol-Genoscopylamine 724

CAS No. 97-76-6

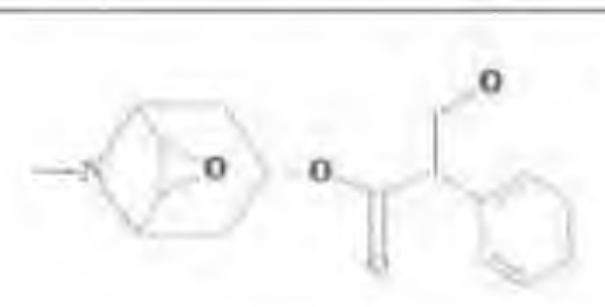
PARASYMPATHOLYTICS;
ANTIEMETICS; ANTIPARKINSONIANS



644 Escopolamina-Hyoscyne 724

CAS No. 51-34-3

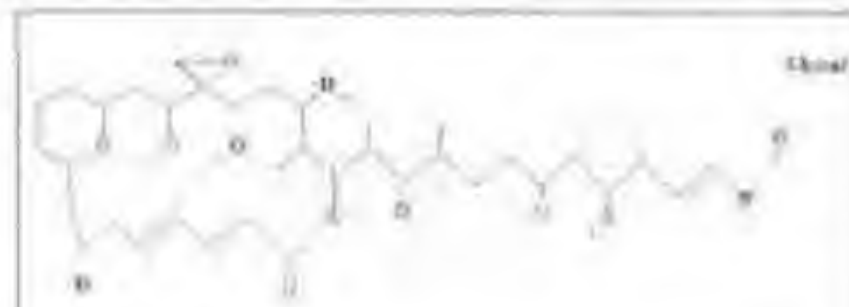
SEDATIVES; SPASMOLYTICS;
PARASYMPATHOLYTICS; MYDRIATICS



646 Scopolamine-Hydrochloride 724

CAS No. 55-16-3

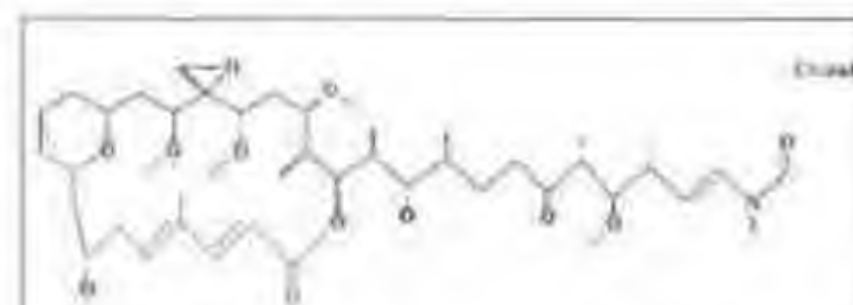
SEDATIVES; SPASMOLYTICS;
PARASYMPATHOLYTICS; MYDRIATICS



648 Scytopyhcin-A 724

CAS No. 104633-87-4

CYTOSTATICS; FUNGICIDES; ANTIBIOTICS

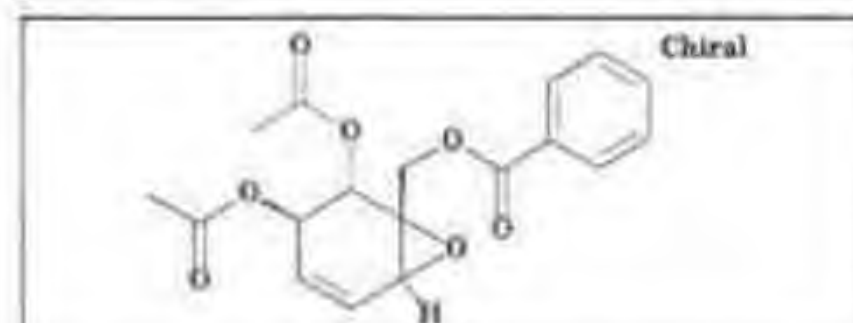


649 SCYTOPHYCIN-B 724

CAS No. 104653-86-3

Regist. code: B

Activity: CYTOSTATICS; FUNGICIDES; ANTIBIOTICS

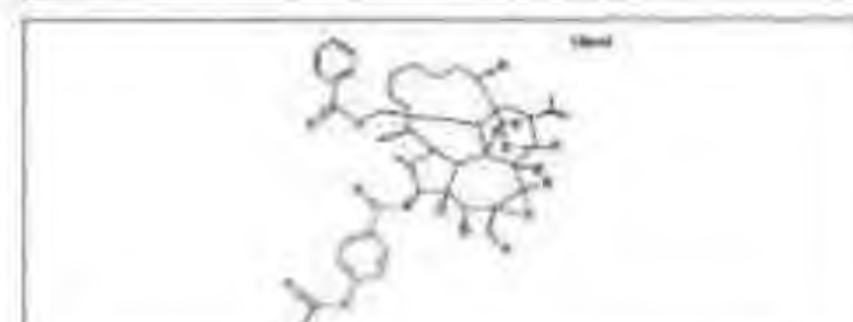


651 SENEPOXIDE-BETA 724

CAS No. 86747-02-6

Regist. code: B

Activity: PROTOZOACIDES

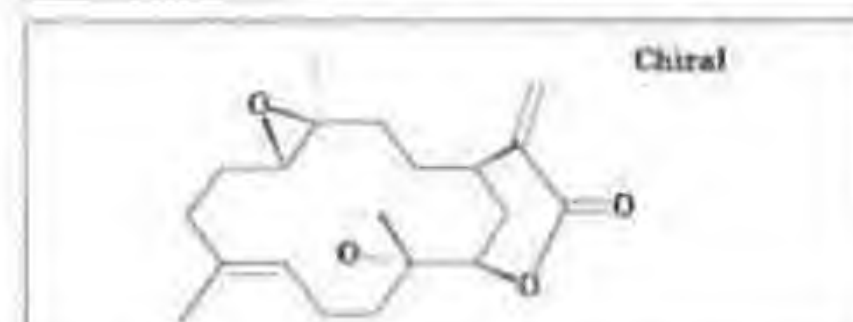


653 SIMPLEXIMACRIN 724

CAS No. 95585-76-3

Regist. code: B

Activity: CYTOSTATICS

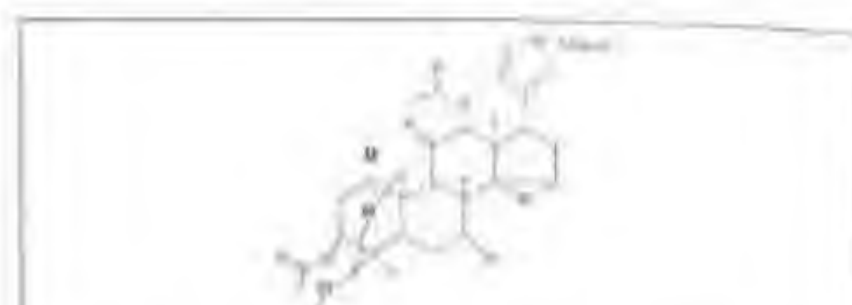


655 CEMBRANOID-LACTONE FLEXIBILIDE 724

CAS No. 65669-72-9

Regist. code: B

Activity: ANTIINFLAMMATORIES

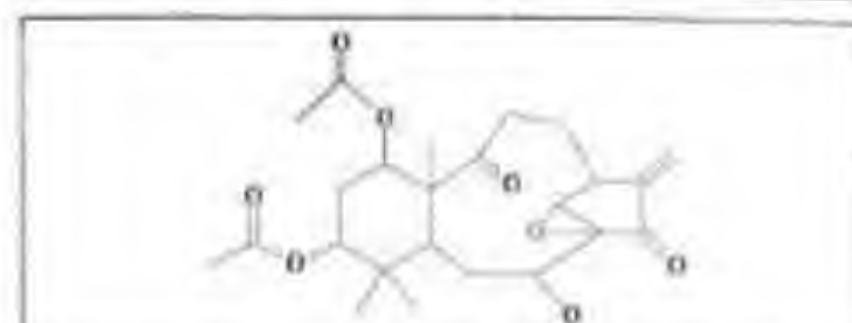


650 SENDANIN 724

CAS No. 62078-25-5

Regist. code: B

Activity: CYTOSTATICS

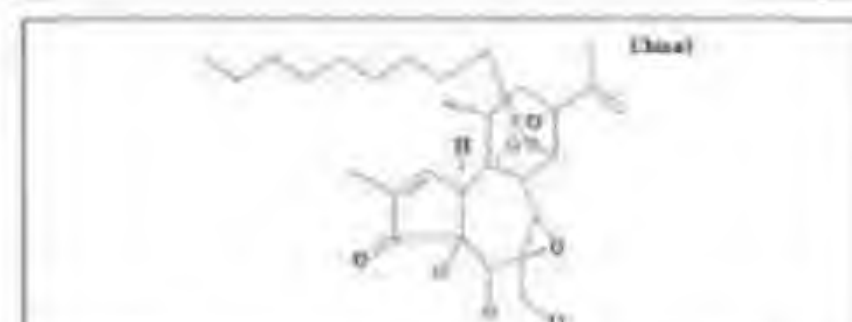


652 SHIKOKIAMEDIN 724

CAS No. 71503-82-7

Regist. code: B

Activity: CYTOSTATICS

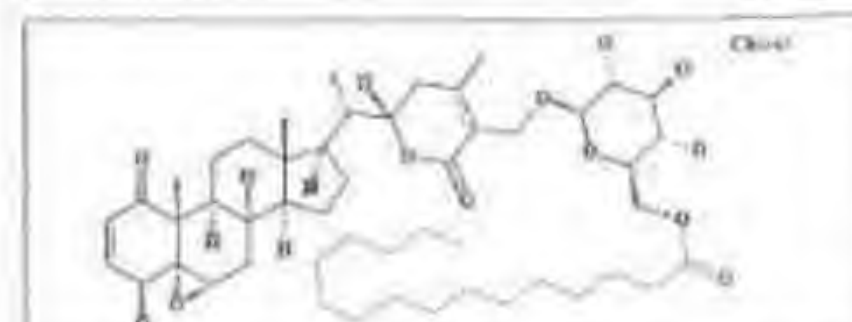


654 SIMPLEXIN 724

CAS No. 1404-62-2

Regist. code: B

Activity: CYTOSTATICS

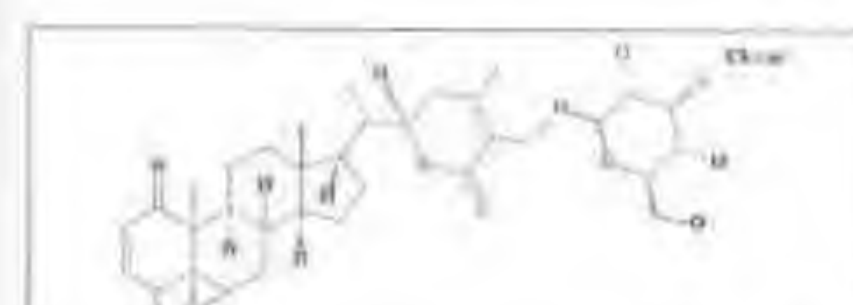


656 SITOINDOSIDE-X 724

CAS No. 119812-43-0

Regist. code: B

Activity: IMMUNOSTIMULANTS; ANTIOXIDANTS

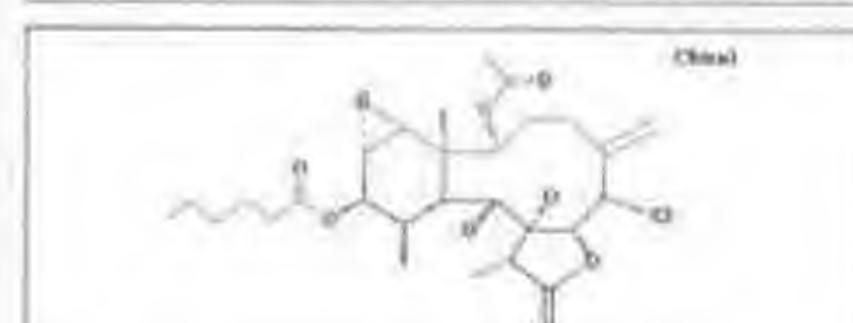


657 SITOINDOSIDE-IX 724

CAS No. 118553-45-5

Regist. code: B

Activity: IMMUNOSTIMULANTS; ANTIOXIDANTS

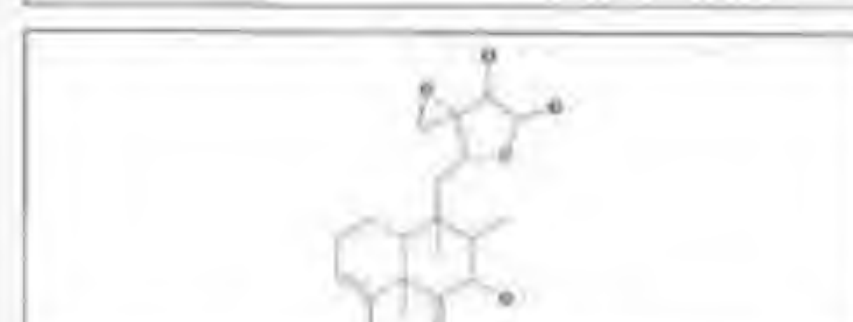


659 SOLENOLIDE-A 724

CAS No. 114094-31-4

Regist. code: B

Activity: ANTIINFLAMMATORIES; VIRUCIDES

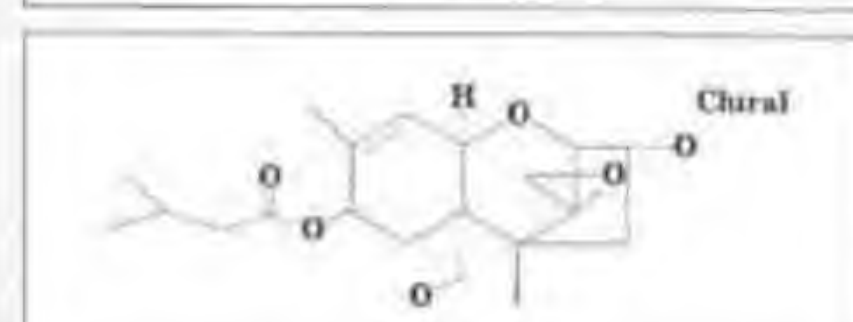


661 SPIROCARDIN-A 724

CAS No. 99401-76-0

Regist. code: B

Activity: ANTIBIOTICS; CYTOSTATICS

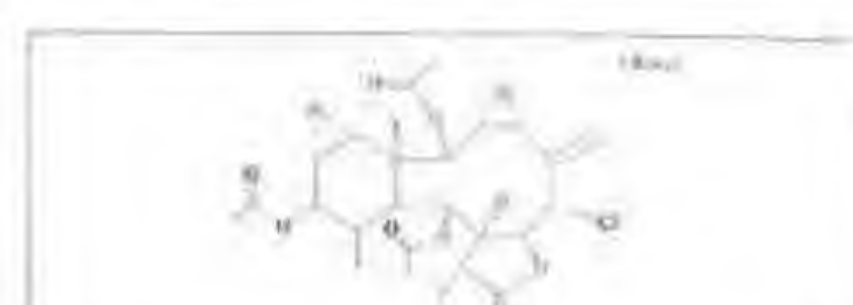


663 SPOROTRUCHIOL 724

CAS No. 101401-50-2

Regist. code: B

Activity: TOXINS

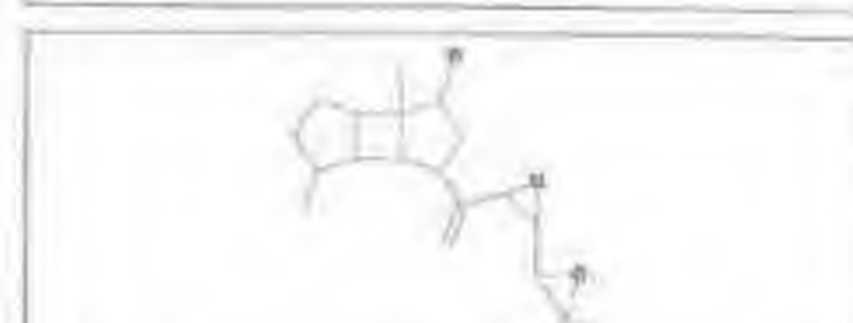


658 SOLENOLIDE-D 724

CAS No. 114058-43-4

Regist. code: B

Activity: ANTIINFLAMMATORIES; VIRUCIDES

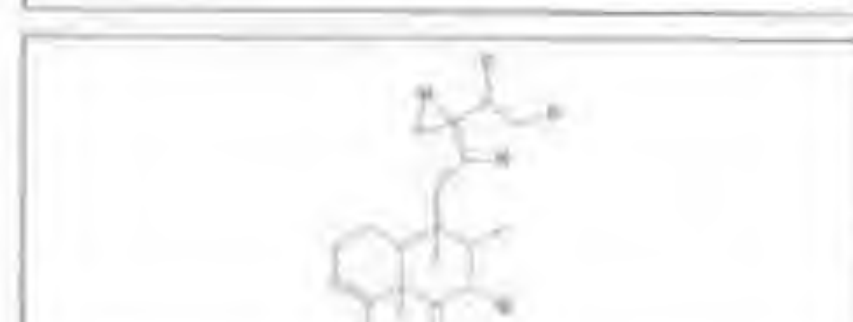


660 SPATOL 724

CAS No. 76520-52-0

Regist. code: B

Activity: CYTOSTATICS

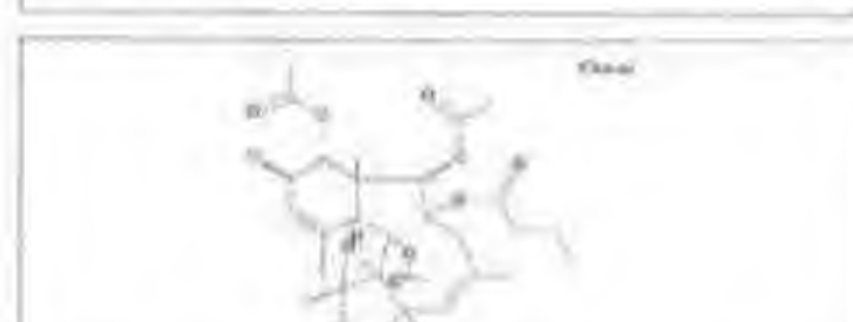


662 SPIROCARDIN-B 724

CAS No. 99401-77-1

Regist. code: B

Activity: ANTIBIOTICS; CYTOSTATICS

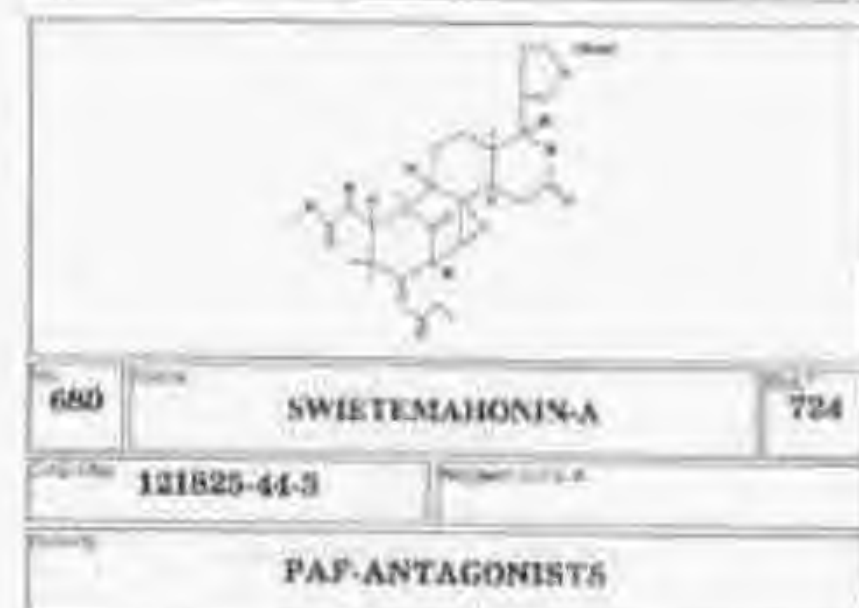
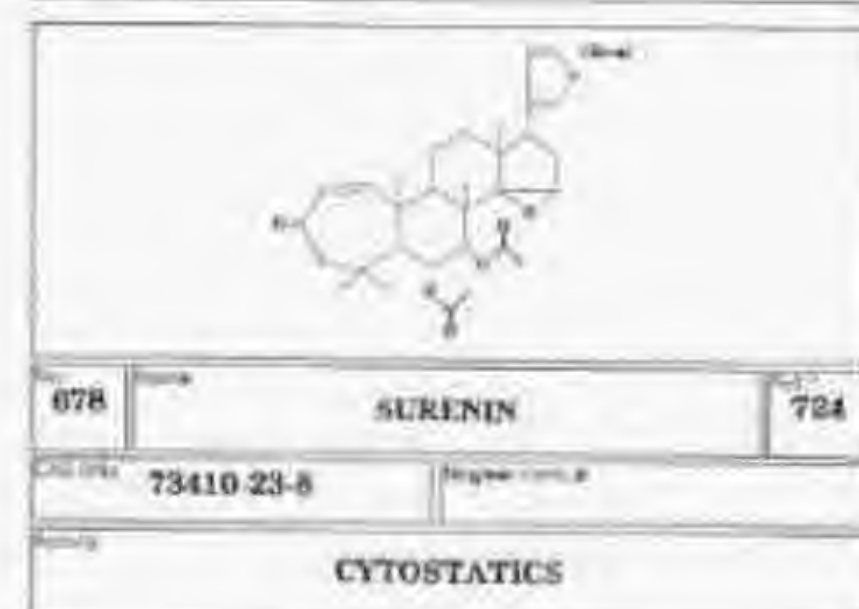
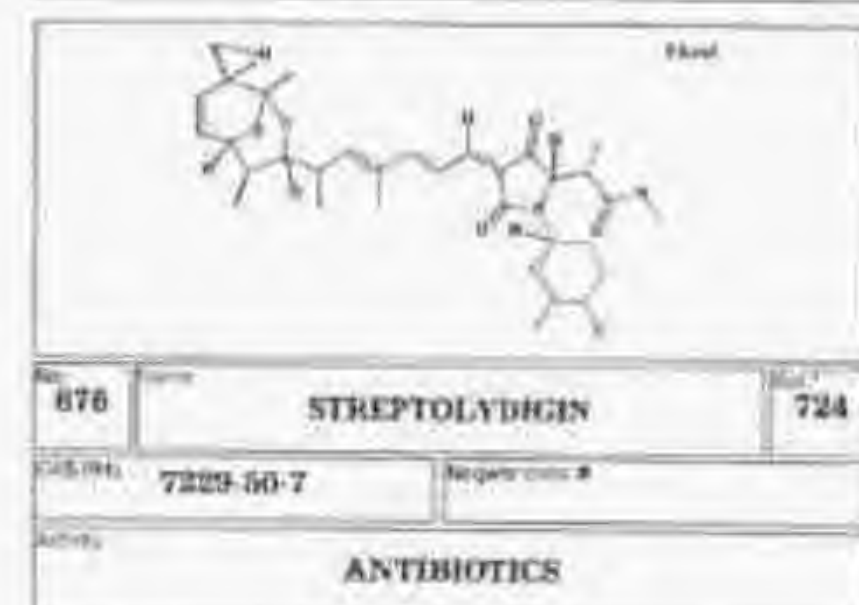
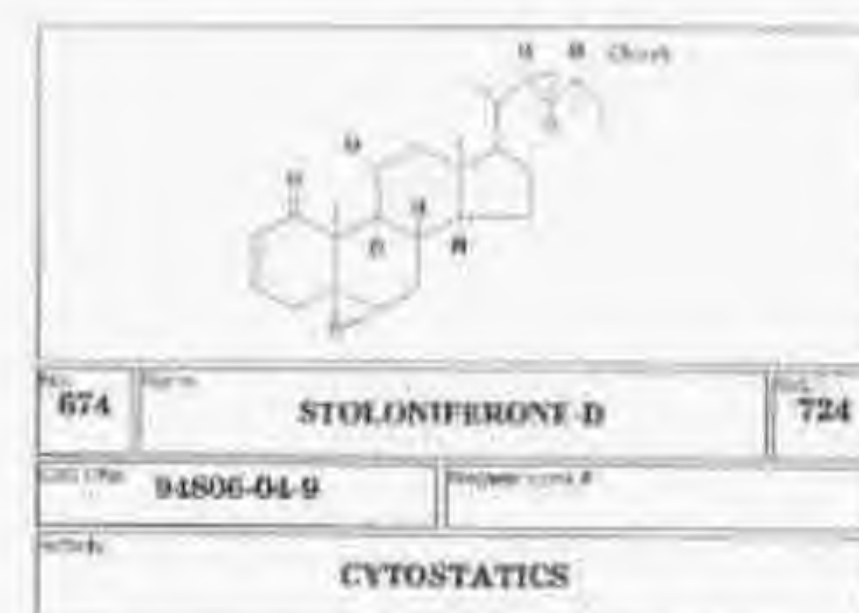
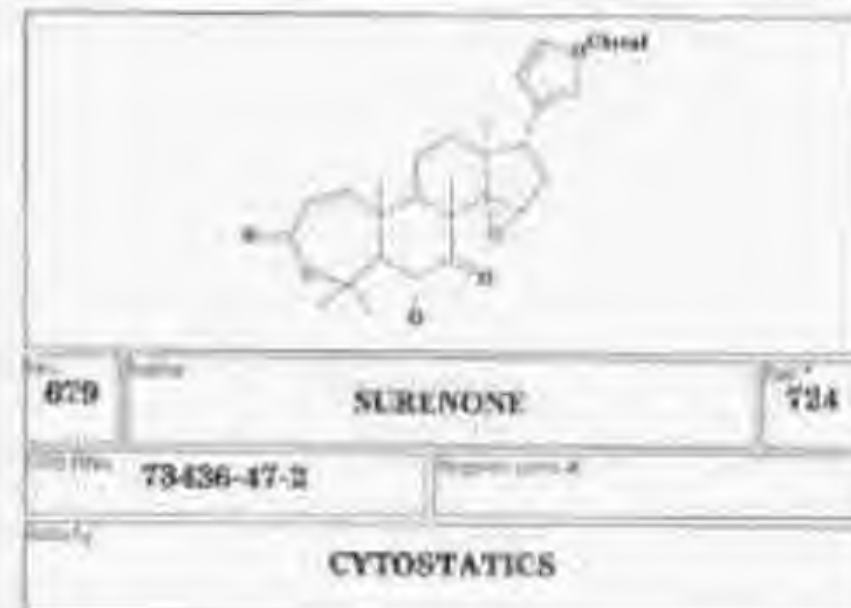
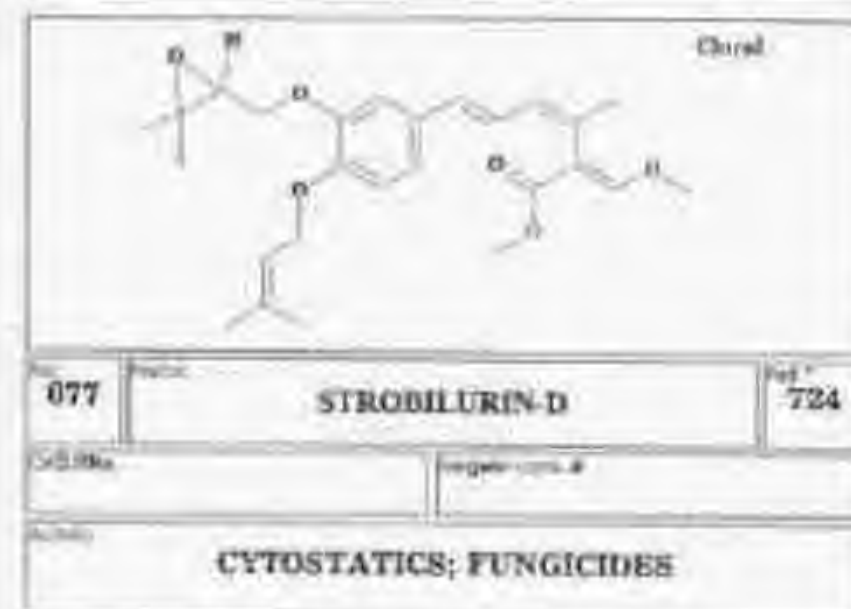
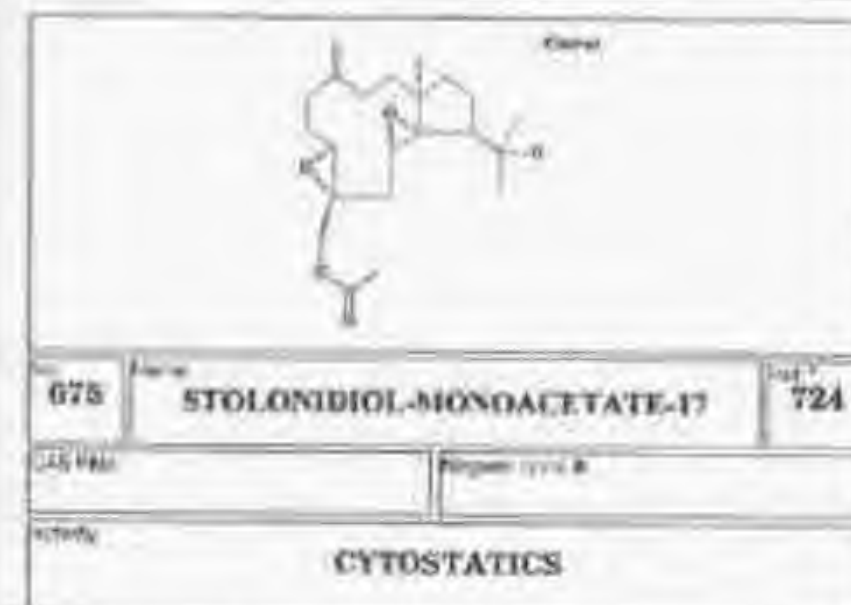
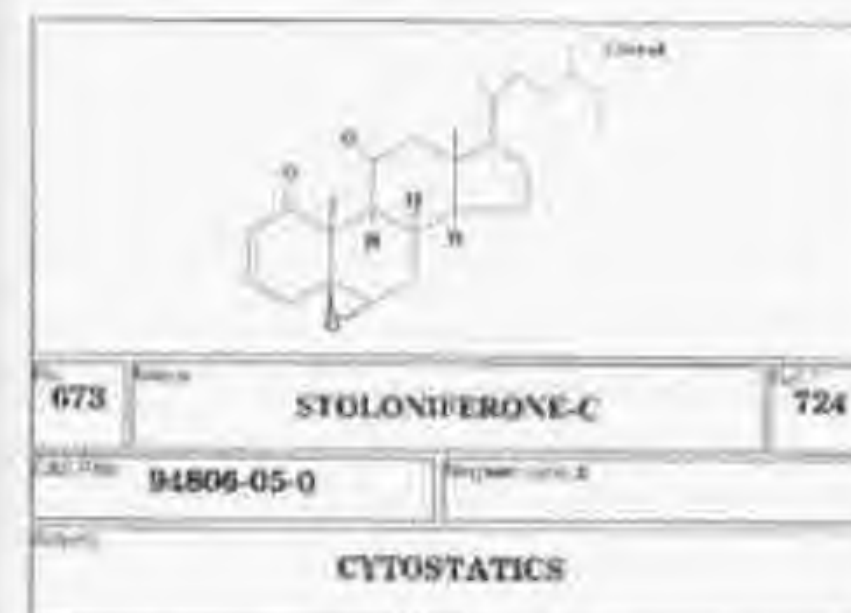
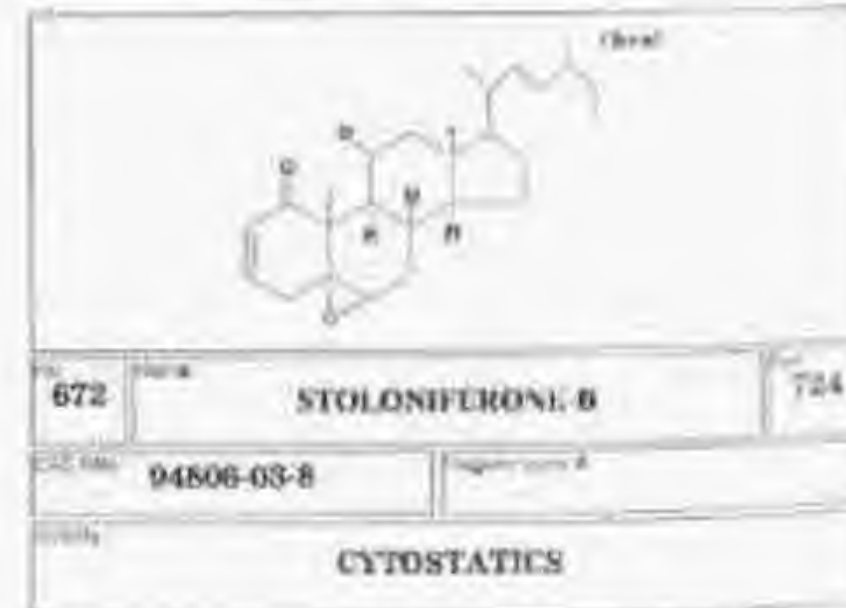
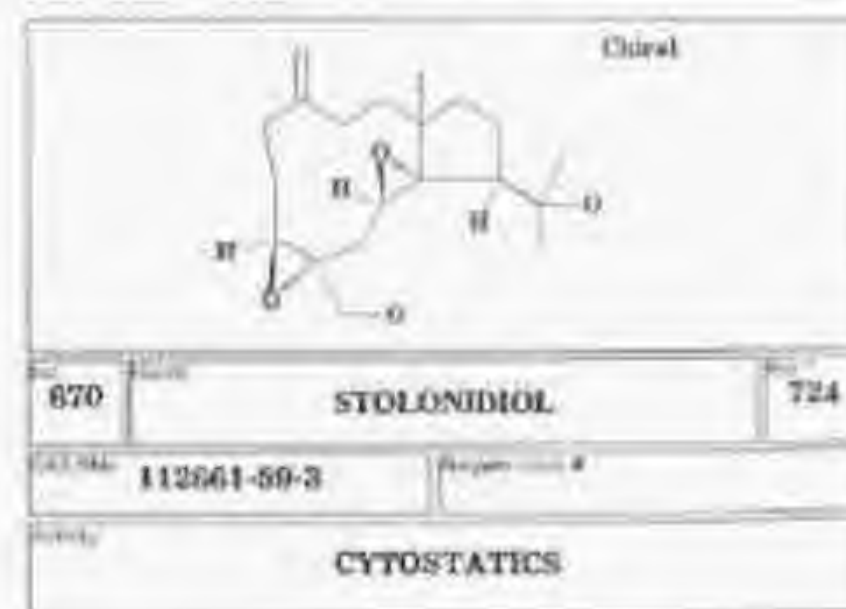
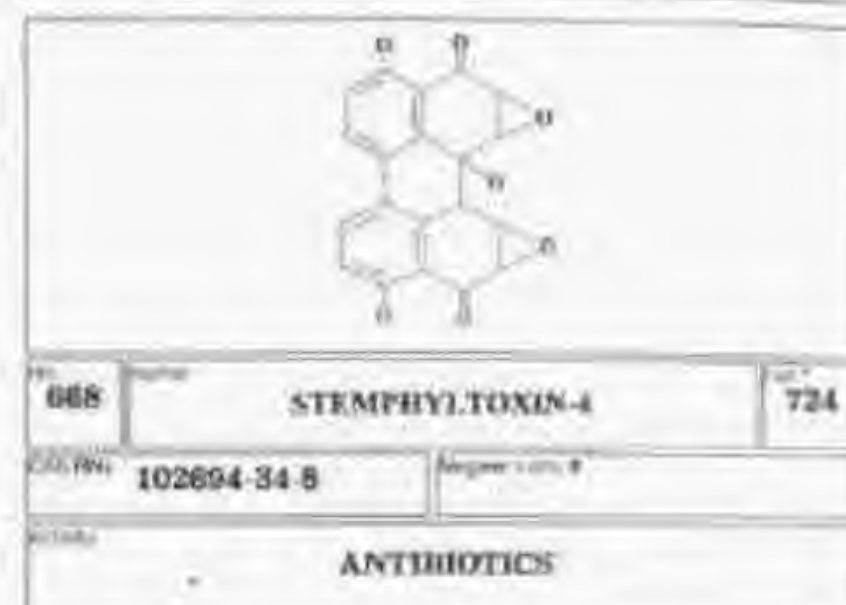
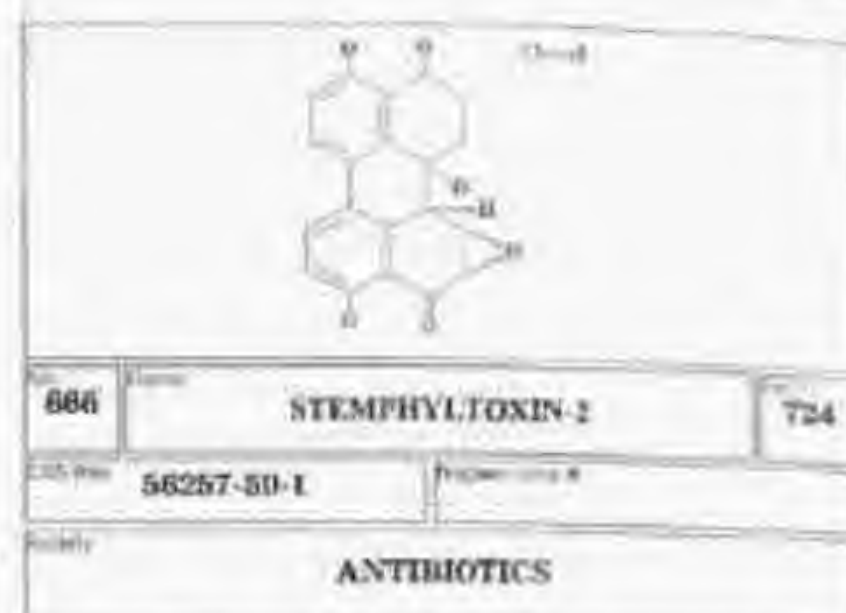
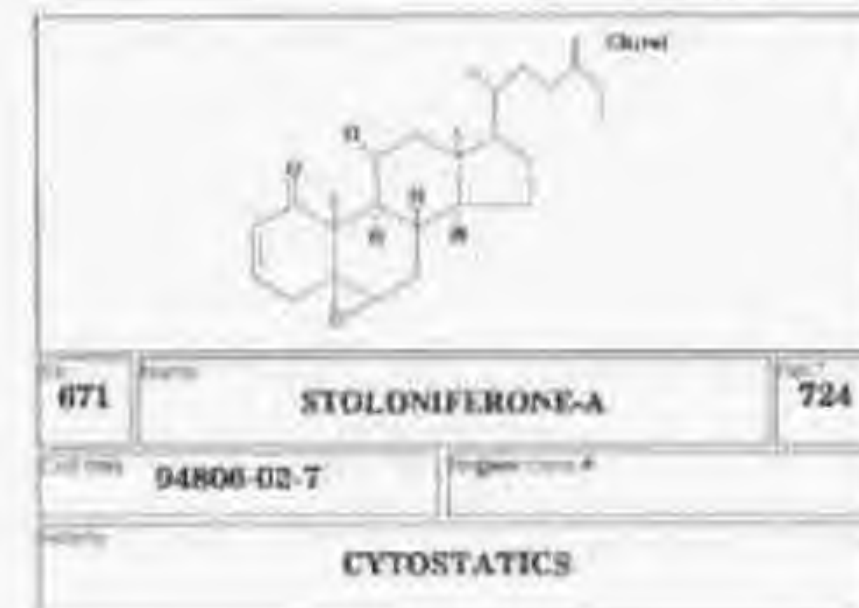
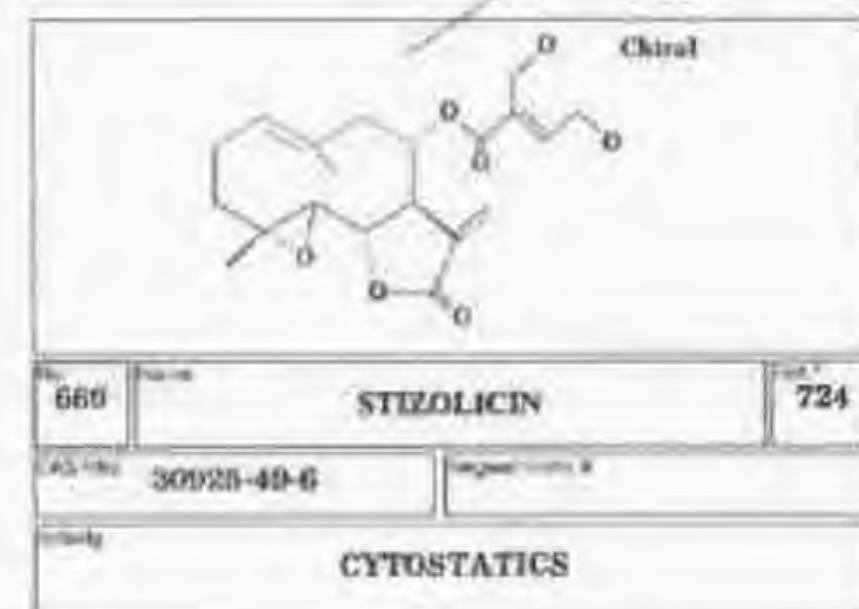
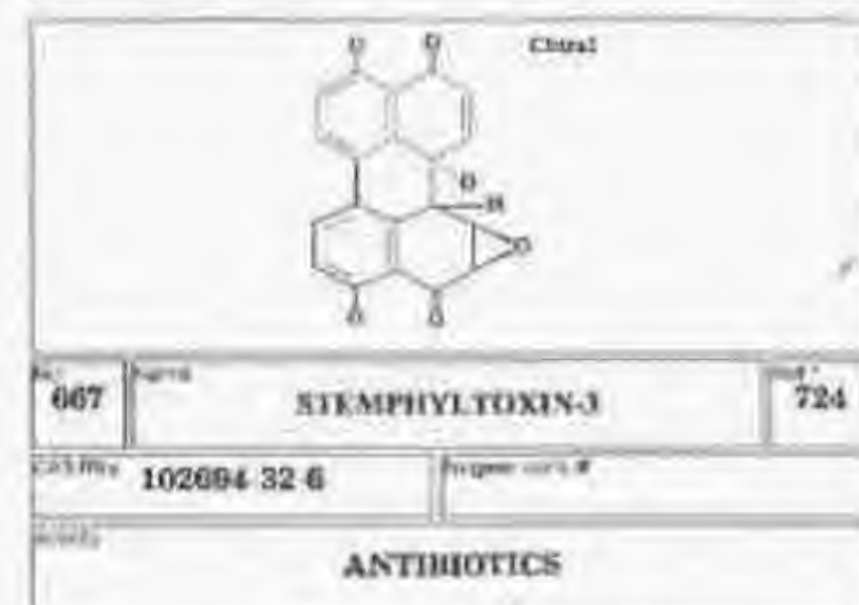
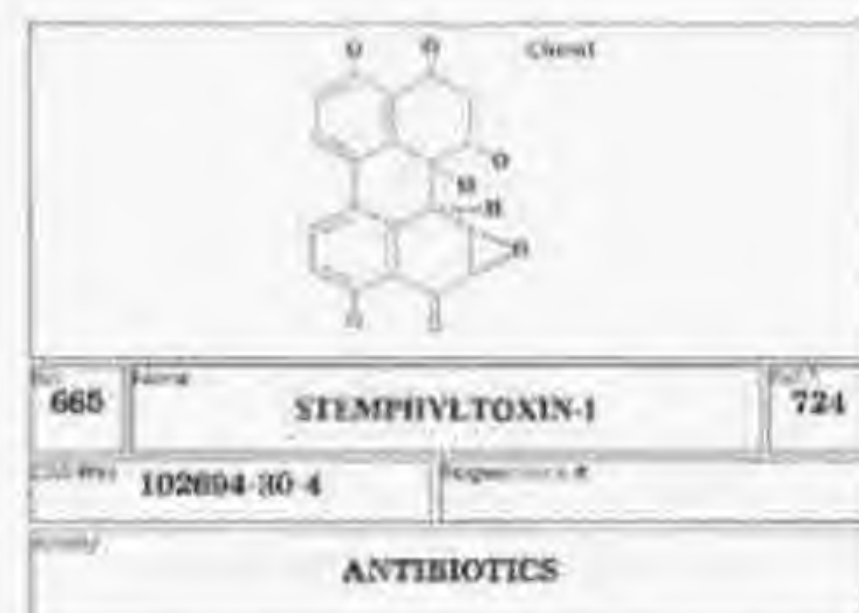


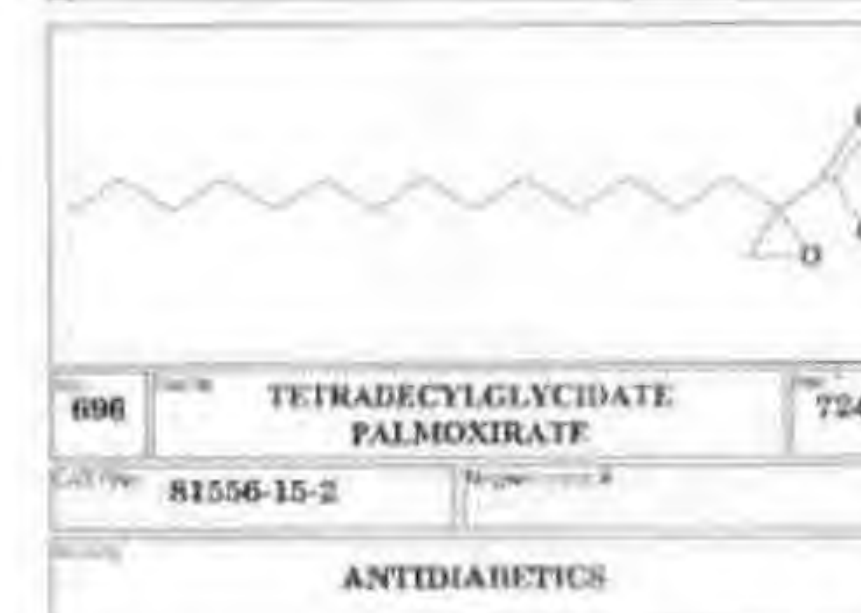
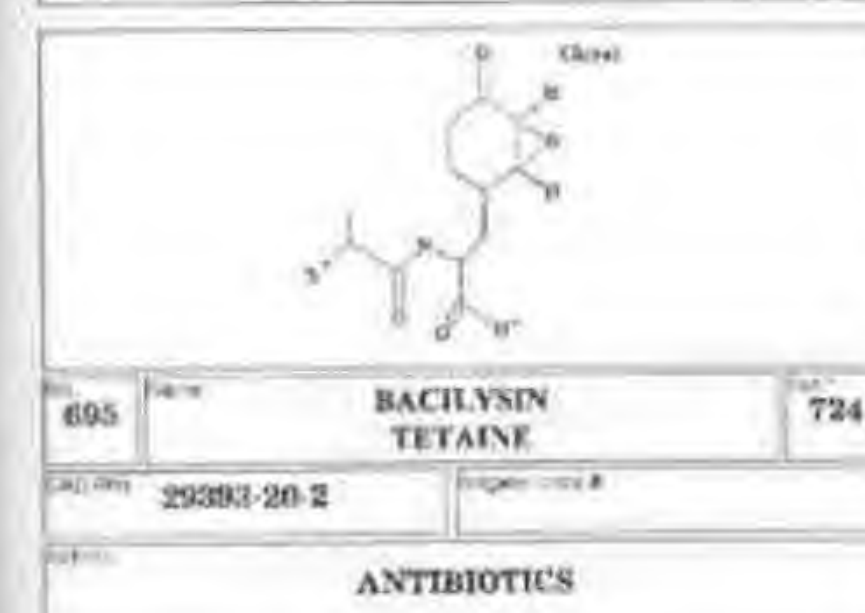
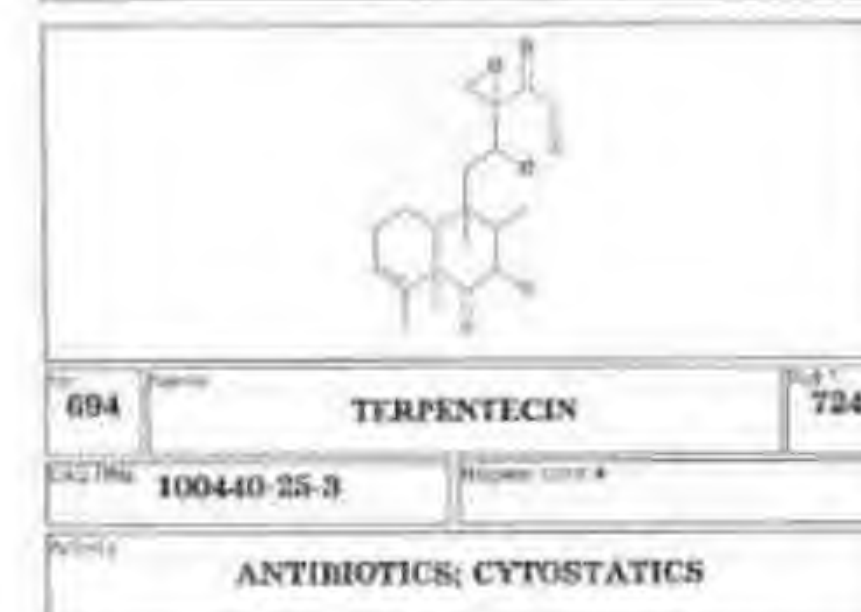
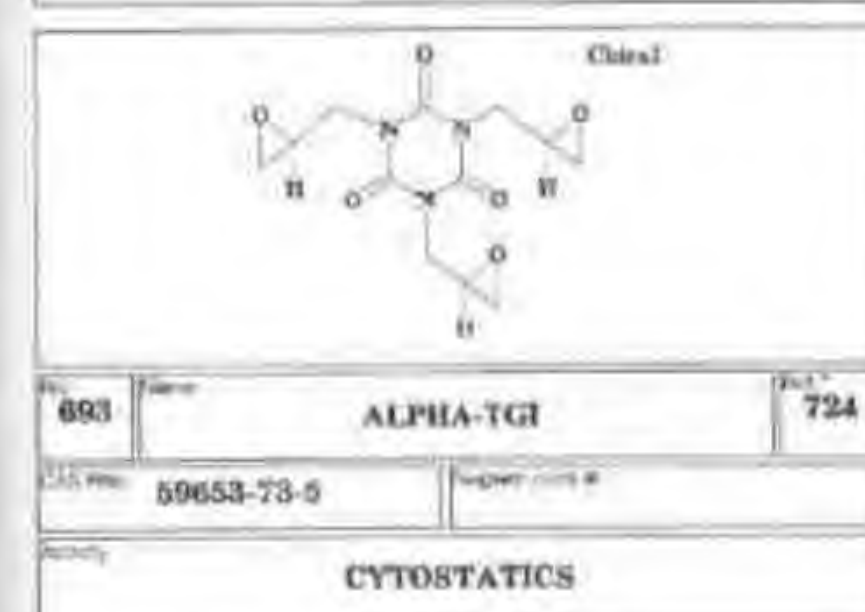
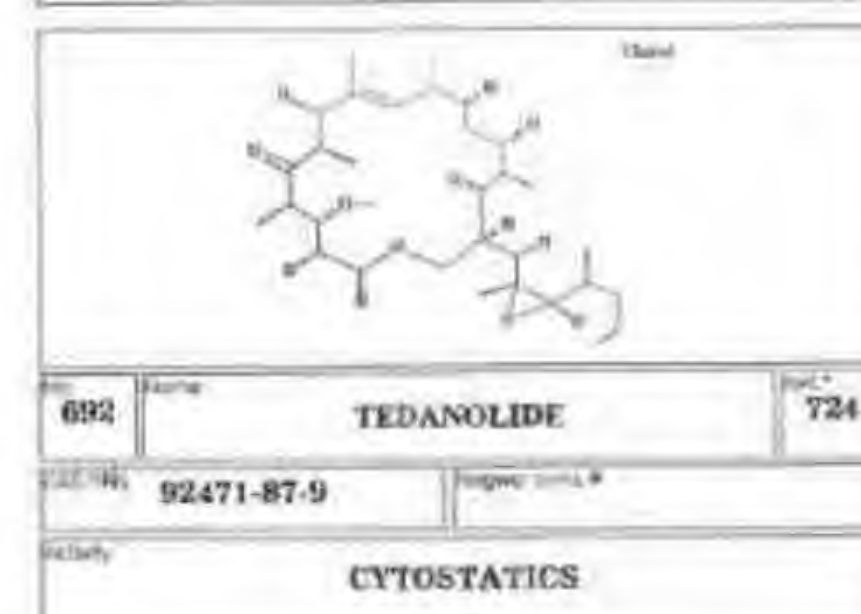
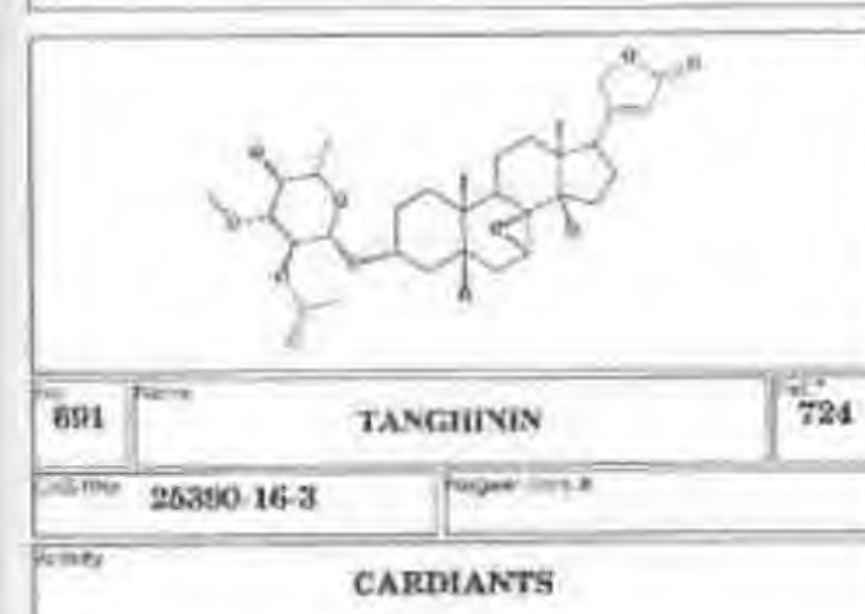
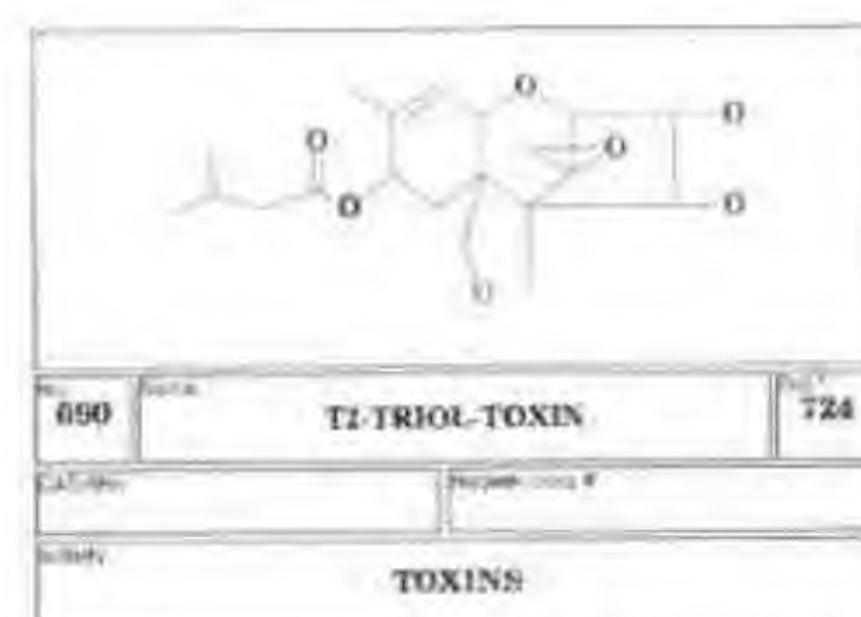
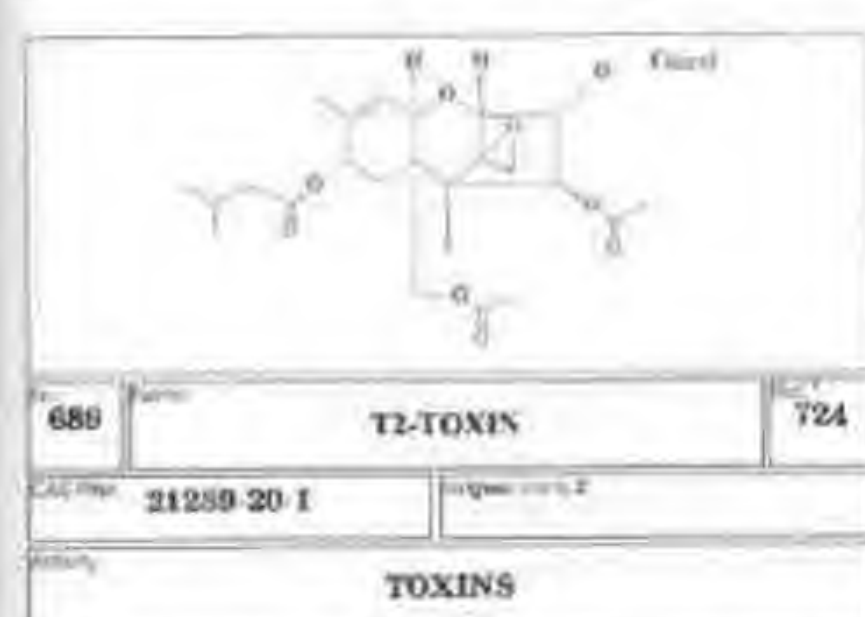
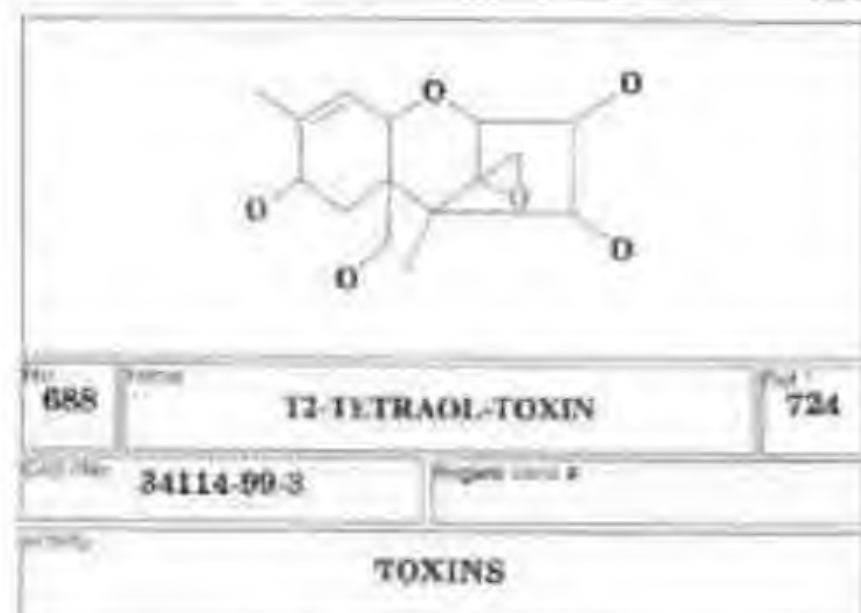
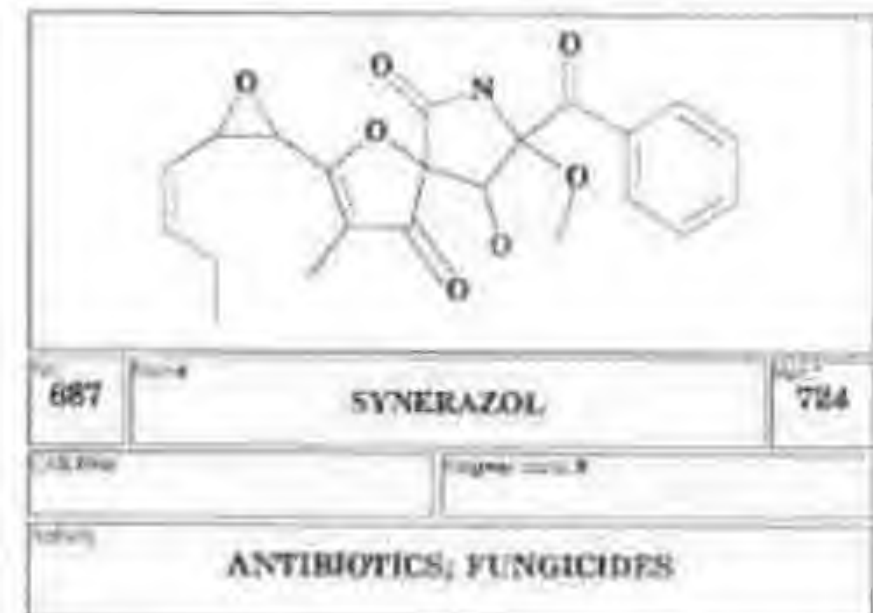
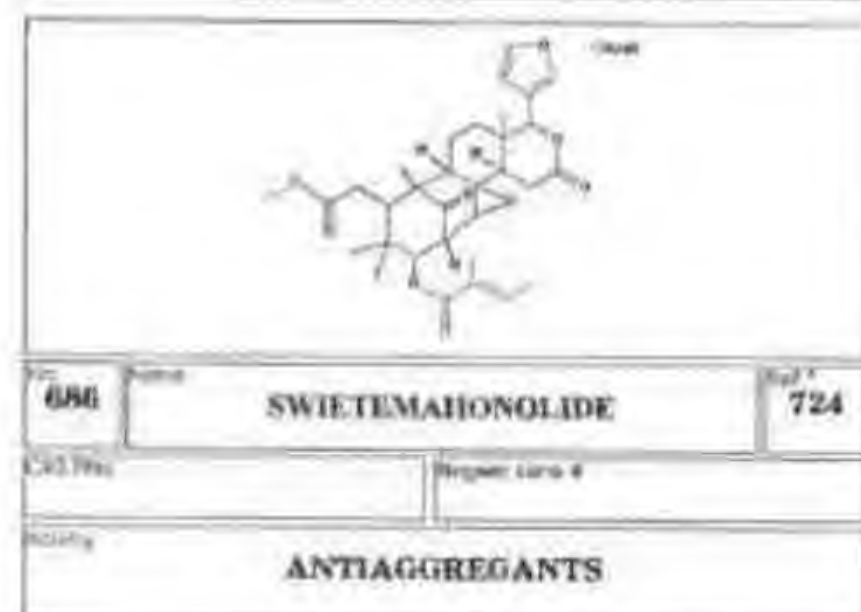
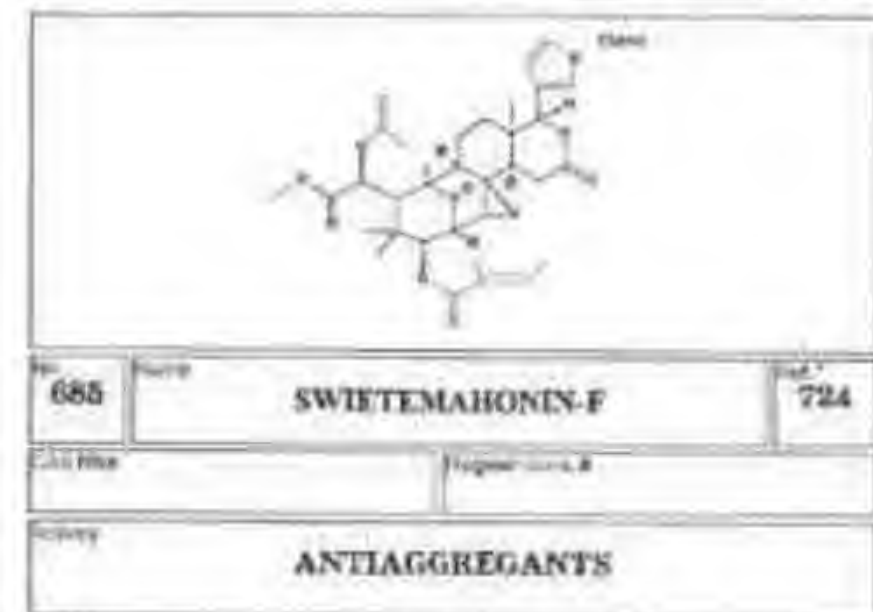
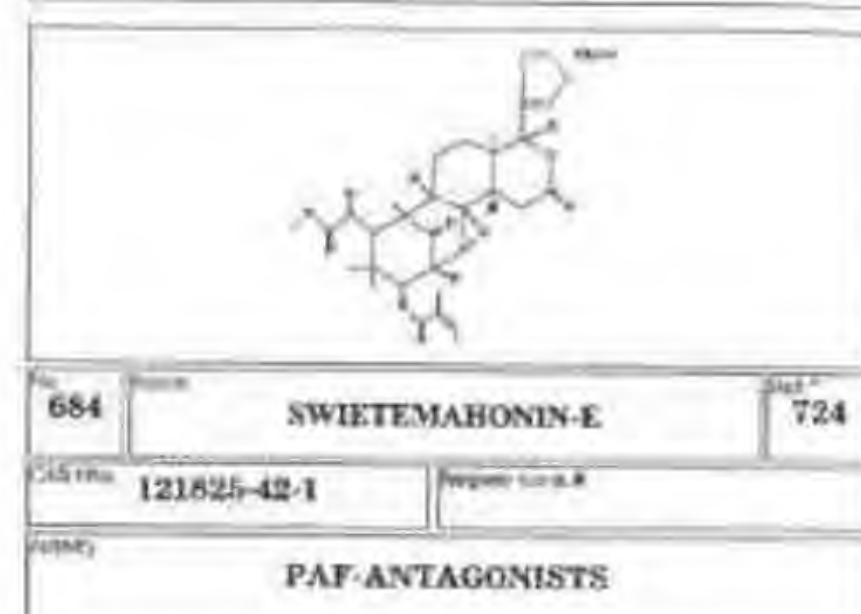
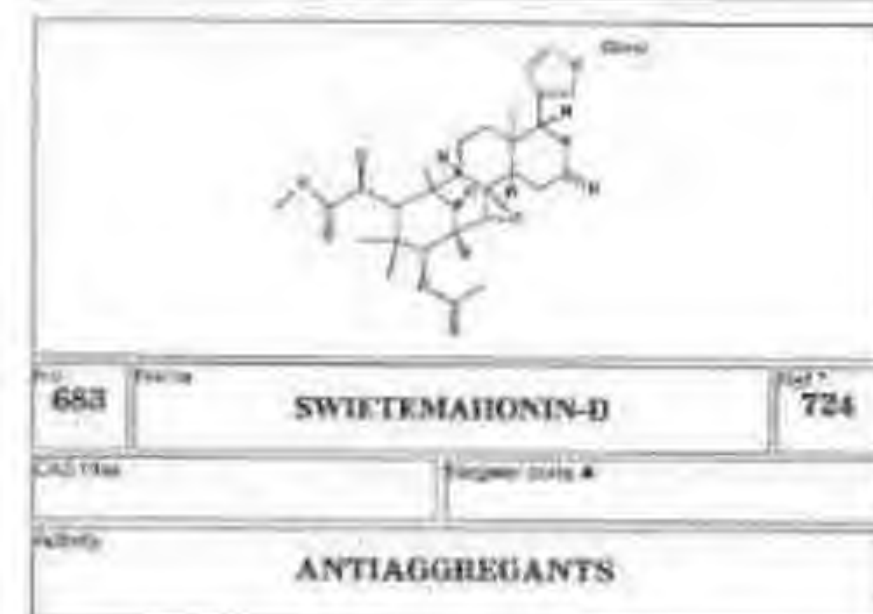
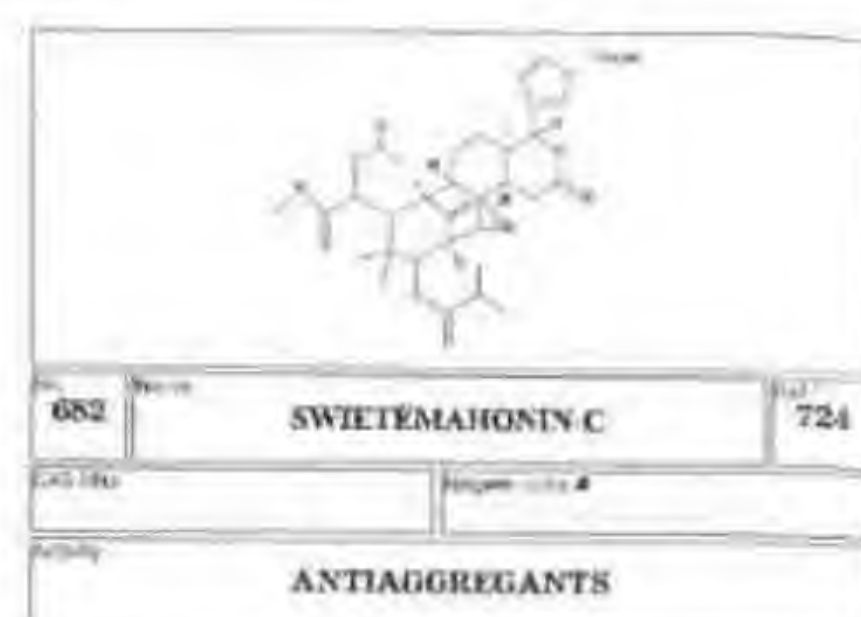
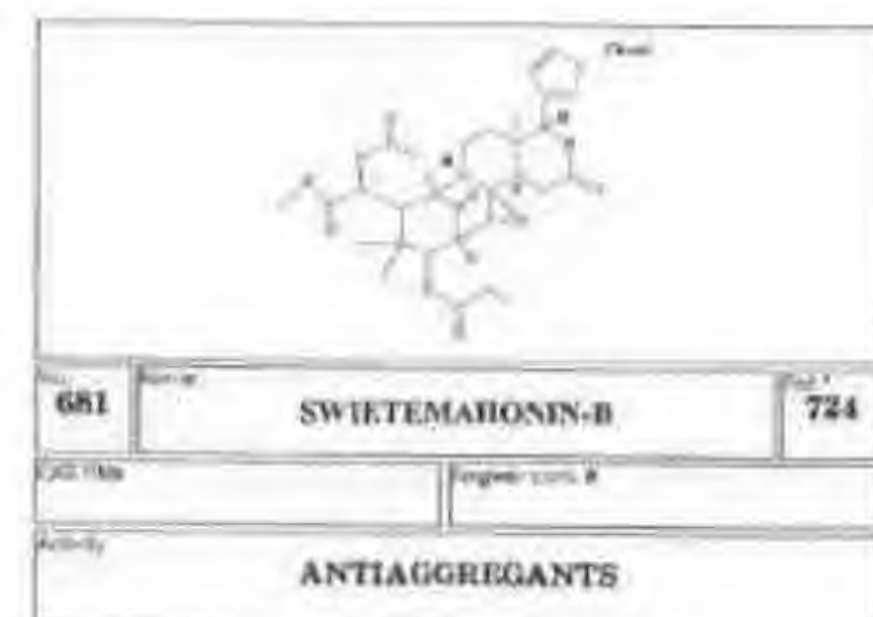
664 STECHOLIDE-I 724

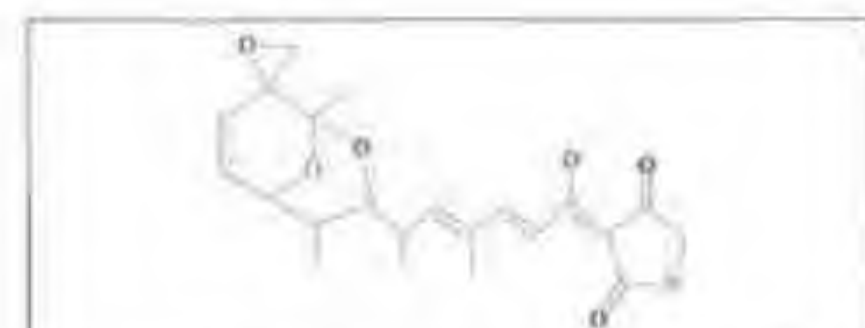
CAS No. 114058-43-4

Regist. code: B

Activity: CYTOSTATICS



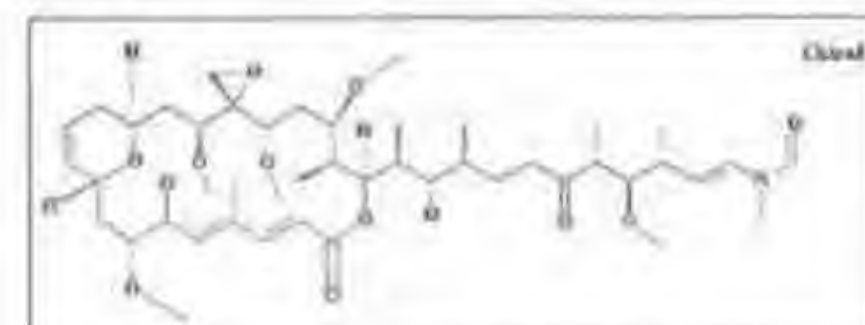




697 **TIRANDALYDIGIN** 724

CAS RN: 114118-91-1 Register code: R

Activity: **ANTIBIOTICS**



699 **TOLYTOXIN** 724

CAS RN: Register code: R

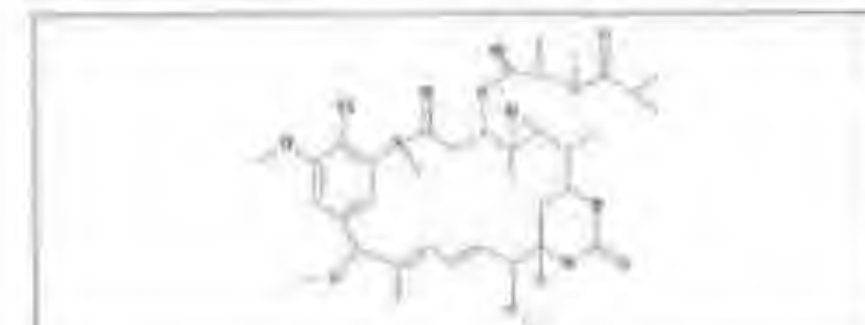
Activity: **CYTOSTATICS; FUNGICIDES**



701 **CHUANLIANSU, TOOSENDANIN** 724

CAS RN: 58812-37-0 Register code: R

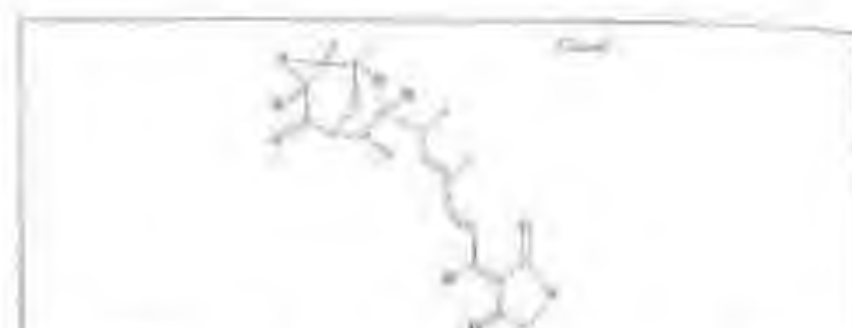
Activity: **ANTHELMINTICS; NEUROMUSC. BLOCKERS**



703 **TREWLASINE** 724

CAS RN: 78987-26-5 Register code: R

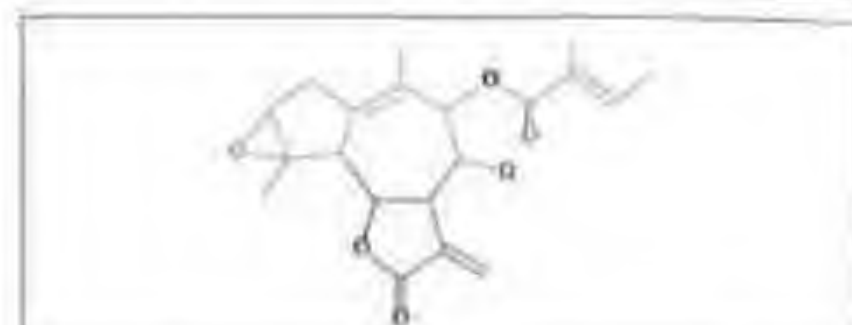
Activity: **CYTOSTATICS**



698 **TIRANDAMYCIN A** 724

CAS RN: 34429-70-4 Register code: R

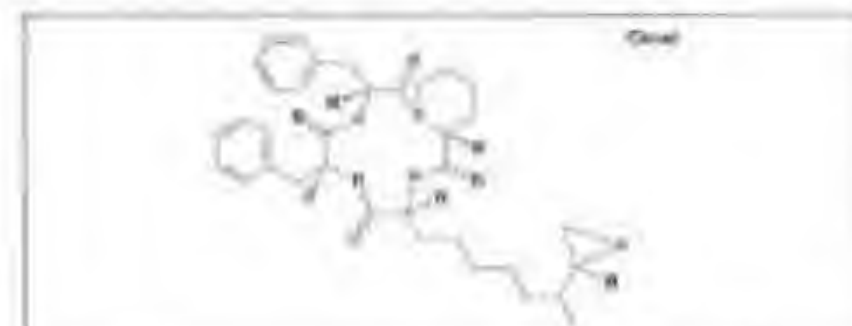
Activity: **ANTIBIOTICS**



700 **TOMENCEPHALIN** 724

CAS RN: 115995-13-6 Register code: R

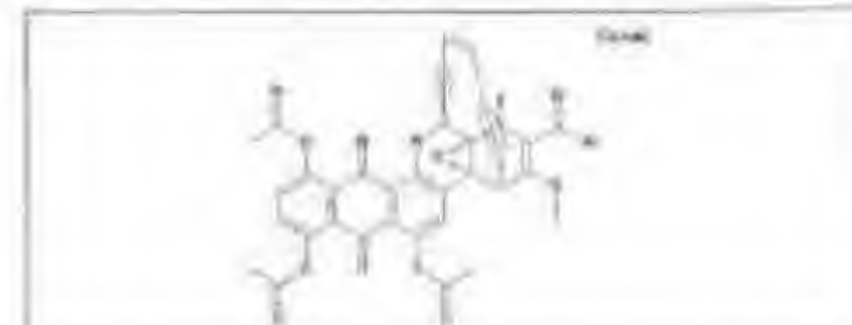
Activity: **CYTOSTATICS**



702 **TRAPOXIN A** 724

CAS RN: Register code: R

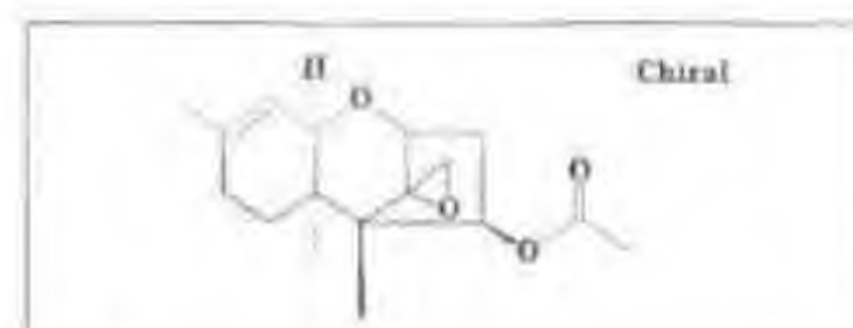
Activity: **CYTOSTATICS**



704 **TRIACETYLDYNEMICIN A** 724

CAS RN: Register code: R

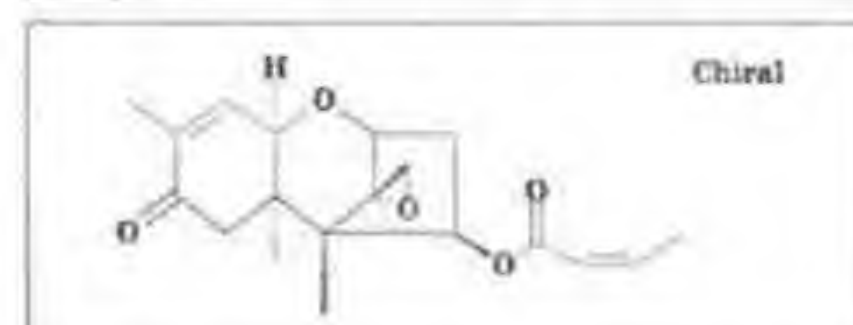
Activity: **ANTIBIOTICS; CYTOSTATICS**



706 **TRICHODERMIN** 724

CAS RN: 4682-60-2 Register code: R

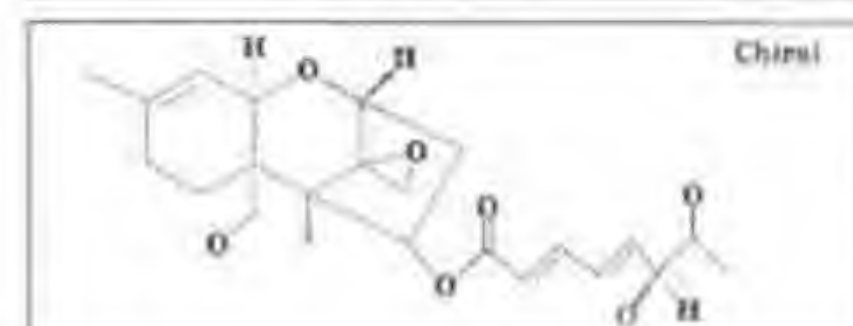
Activity: **ANTIBIOTICS; FUNGICIDES; CYTOSTATICS**



707 **TRICOTHECIN** 724

CAS RN: 6379-69-7 Register code: R

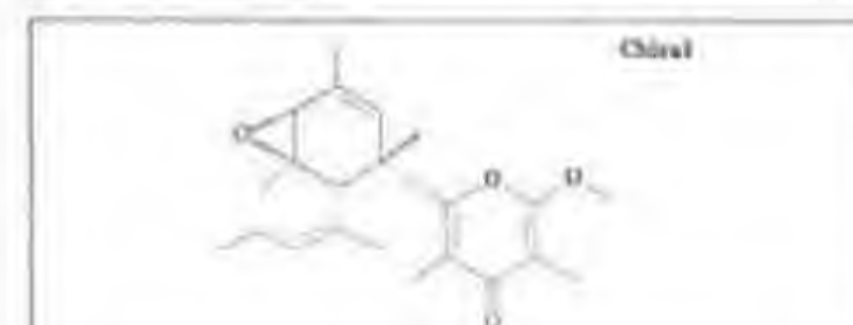
Activity: **ANTIBIOTICS**



709 **TRICHOVERROL A** 724

CAS RN: 76739-71-4 Register code: R

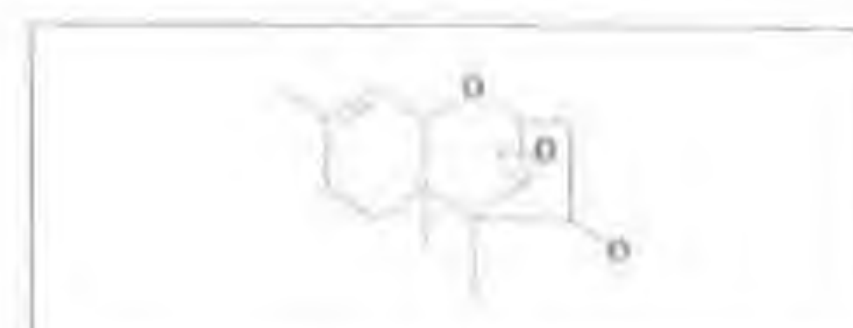
Activity: **TOXINS**



711 **TRIDACHNONE** 724

CAS RN: 65955-40-0 Register code: R

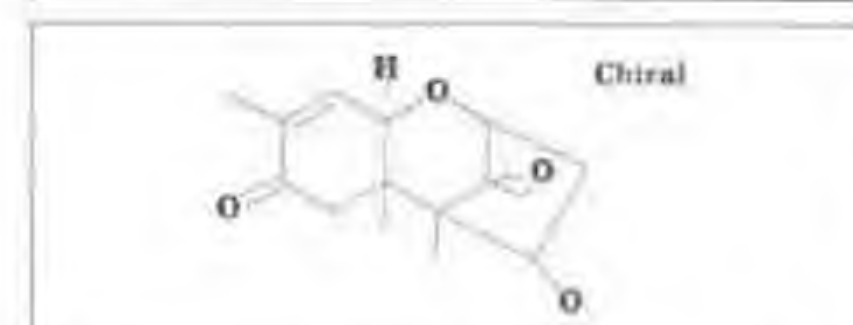
Activity: **ANTIBIOTICS**



708 **RORIDIN C, TRICHODERMOL** 724

CAS RN: 2196-93-8 Register code: R

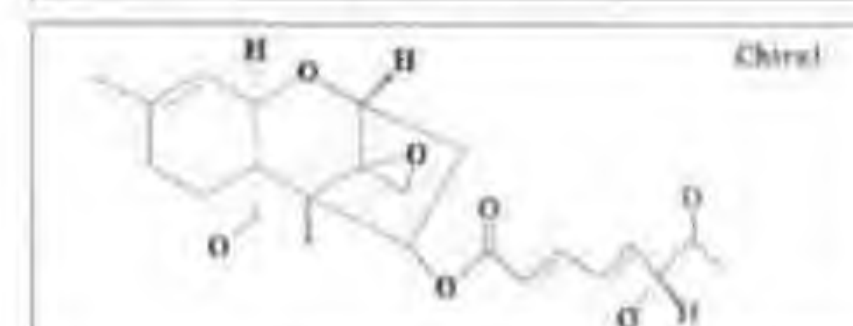
Activity: **ANTIBIOTICS**



708 **TRICOTHECOLONE** 724

CAS RN: 2199-06-6 Register code: R

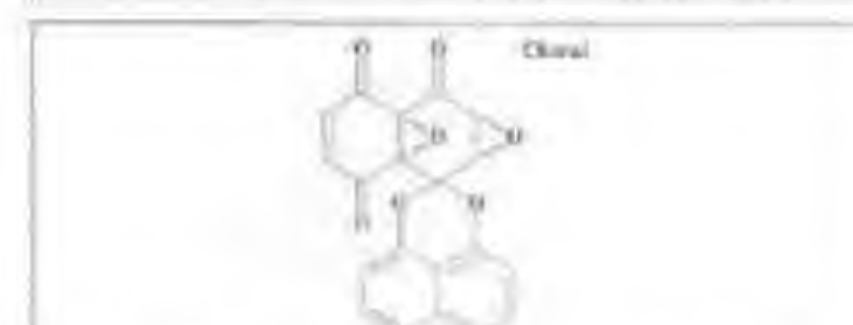
Activity: **CYTOSTATICS**



710 **TRICHOVERROL B** 724

CAS RN: 76685-83-1 Register code: R

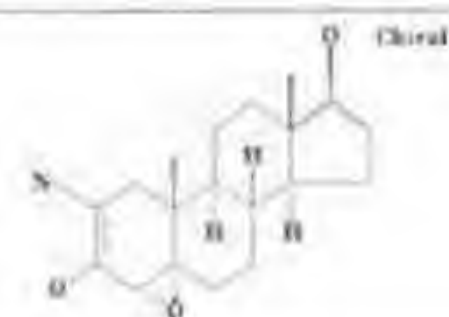
Activity: **TOXINS**



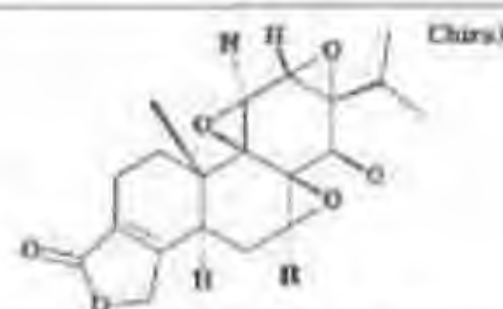
712 **TRIKETONE** 724

CAS RN: Register code: R

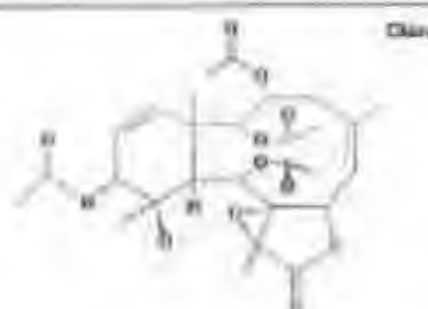
Activity: **CYTOSTATICS**



713	Triox	724
CAS No.	13047-35-3	Regist. code #
Activity	ANDROGEN-ANTAGONISTS; CORTICOSTEROID-ANTAGONISTS	



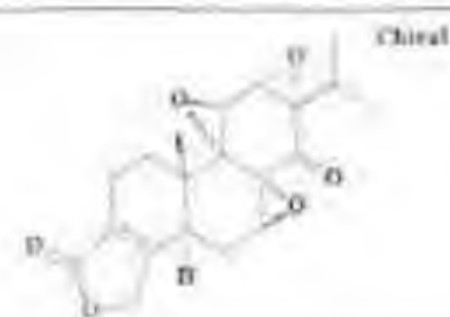
715	Triptolide	724
CAS No.	38748-32-2	Regist. code #
Activity	CYTOSTATICS	



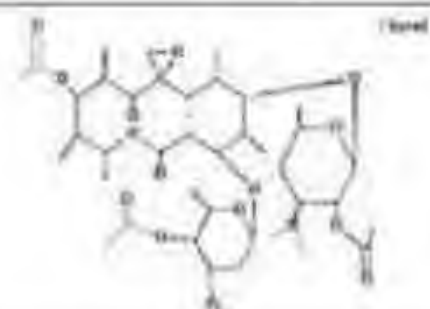
717	Tubiporein	724
CAS No.		Regist. code #
Activity	CYTOSTATICS	



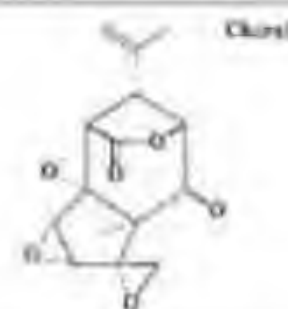
719	Manumycin-B	724
CAS No.		Regist. code #
Activity	CYTOSTATICS	



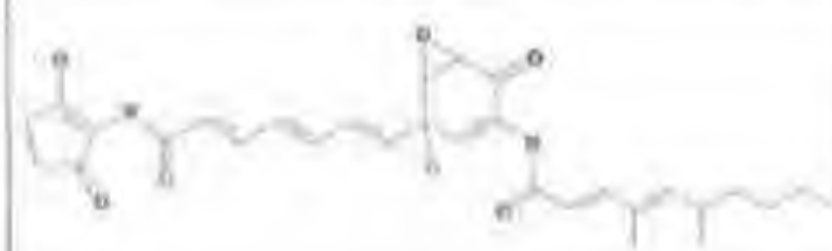
714	Triptolide	724
CAS No.	38647-10-8	Regist. code #
Activity	CYTOSTATICS	



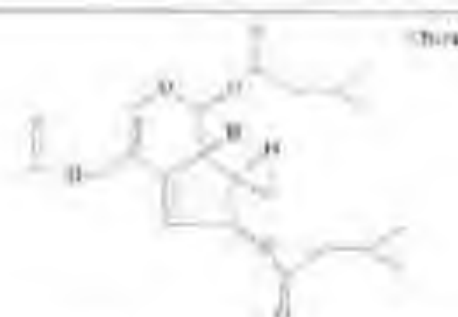
716	Acetylolkandomycin Altomicina	724
CAS No.	2781-09-9	Regist. code #
Activity	ANTIBIOTICS	



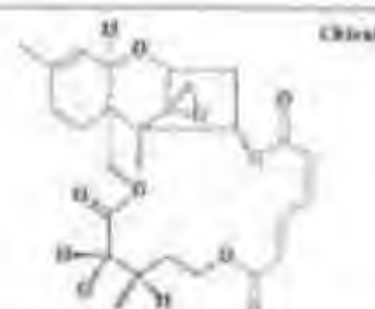
718	Tutin	724
CAS No.	2571-22-4	Regist. code #
Activity	CONVULSANTS	



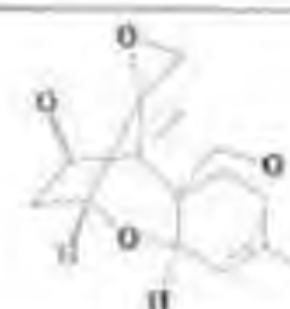
720	Manumycin-C	724
CAS No.		Regist. code #
Activity	CYTOSTATICS	



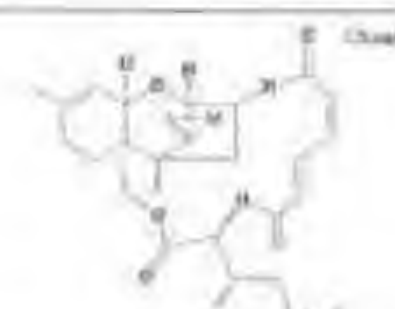
721	Valpotriate	724
CAS No.	18296-44-1	Regist. code #
Activity	SEDATIVES	



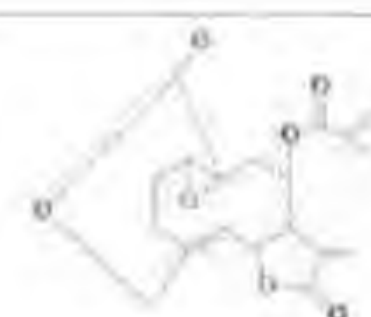
723	Muconomycin-A Ver-A	724
CAS No.	3148-09-2	Regist. code #
Activity	ANTIBIOTICS; CYTOSTATICS; INSECTICIDES	



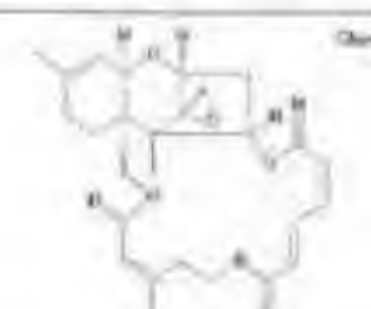
725	Verrucarol	724
CAS No.	2198-92-7	Regist. code #
Activity	TOXINS	



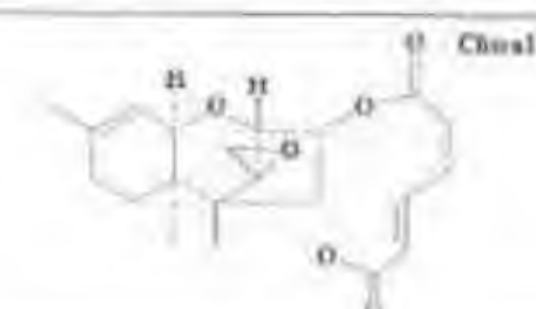
727	Verrucinol	724
CAS No.	123116-09-6	Regist. code #
Activity	CYTOSTATICS	



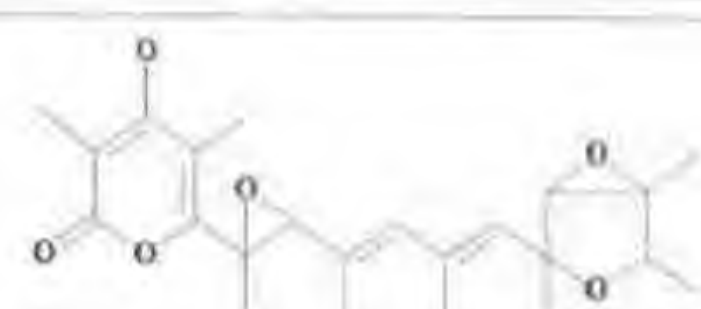
722	Vernolide	724
CAS No.	27428-86-0	Regist. code #
Activity	AMERICIDES; ANTHELMINTICS	



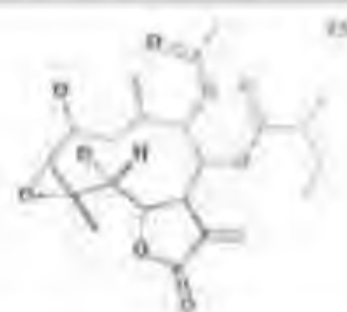
724	Verrucaridin	724
CAS No.	4643-58-7	Regist. code #
Activity	ANTIBIOTICS; CYTOSTATICS	



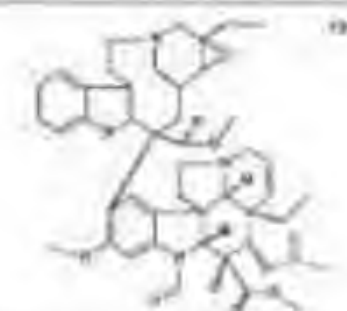
726	Verrucene	724
CAS No.	123065-81-4	Regist. code #
Activity	CYTOSTATICS	



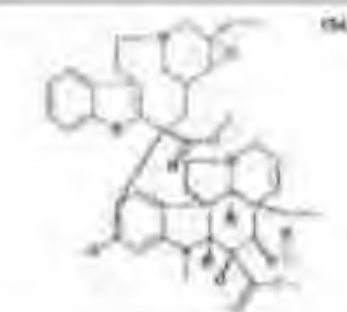
728	Verrucosidin	724
CAS No.	88389-71-3	Regist. code #
Activity	ANTIBIOTICS	



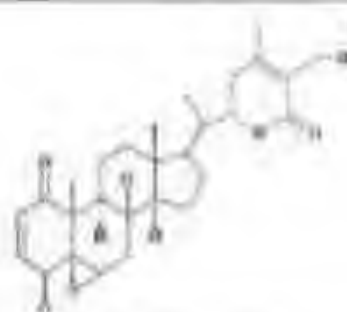
729	NAME	VICOLIDE-C	724
CAS No.	81623-28-1	Target class	
Activity	ANTIINFLAMMATORIES; ANTIPYRETICS		



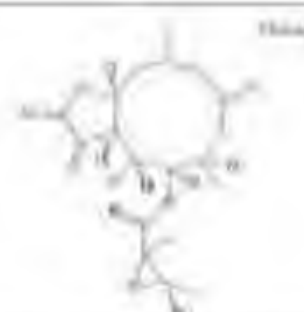
731	NAME	ALZEGIR FORMYLLEUROSINE	724
CAS No.	54023-49-0	Target class	
Activity	CYTOSTATICS		



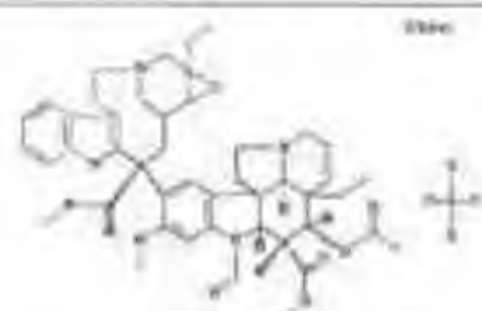
733	NAME	LEUROSINE	724
CAS No.	23380-92-1	Target class	
Activity	CYTOSTATICS		



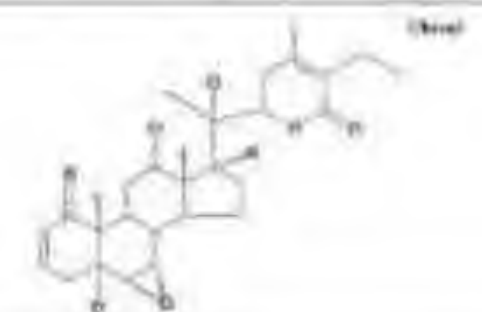
735	NAME	WITHAFERIN-A	724
CAS No.	5119-48-2	Target class	
Activity	CYTOSTATICS		



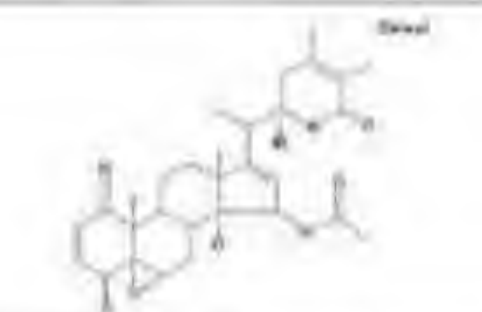
730	NAME	VICOLIDE-D	724
CAS No.	103425-22-5	Target class	
Activity	CONTRACEPTIVES; ESTROGEN-ANTAGONISTS		



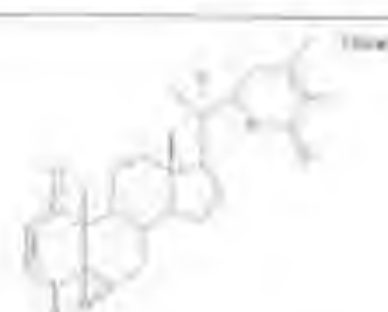
732	NAME	FORMYLLEUROSINE-N-SULFATE	724
CAS No.	58115-81-4	Target class	
Activity	CYTOSTATICS		



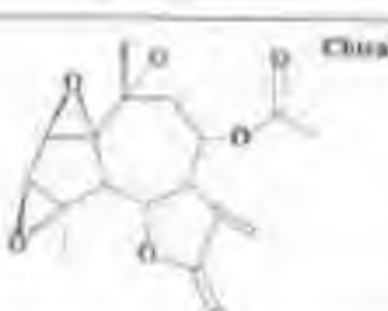
734	NAME	VITASTRAMONOLIDE	724
CAS No.		Target class	
Activity	ANTIINFLAMMATORIES		



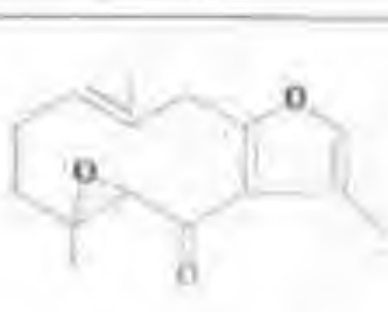
736	NAME	WITHANGULATIN-A	724
CAS No.	120824-03-5	Target class	
Activity	CYTOSTATICS		



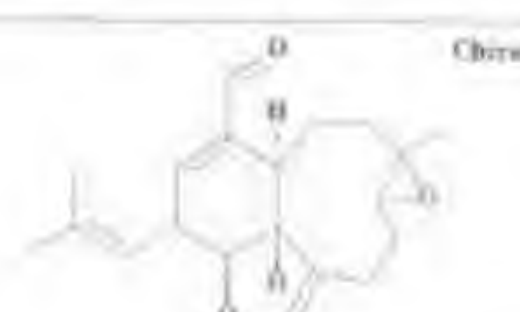
737	NAME	WITHANOLIDE-D	724
CAS No.	30655-48-2	Target class	
Activity	CYTOSTATICS		



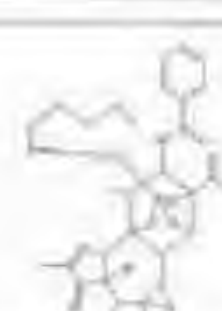
739	NAME	YOMOGIARTEMIN	724
CAS No.	69684-72-6	Target class	
Activity	ANTIBIOTICS; PHYTONCIDES; CYTOSTATICS		



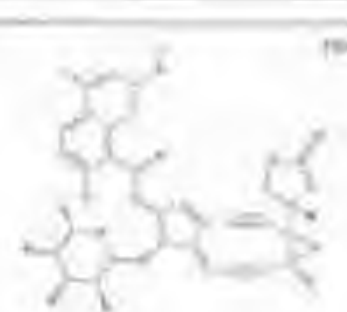
741	NAME	ZEDERONE	724
CAS No.	7727-79-9	Target class	
Activity	ANTIULCERS		



738	NAME	XENAFARAUNOL-B	724
CAS No.		Target class	
Activity	CYTOSTATICS		



740	NAME	GNULATIDIN, ODORACTIN	724
CAS No.	60195-70-2	Target class	
Activity	CYTOSTATICS		



742	NAME	NEOCARZINOSTATIN	724
CAS No.	0014-02-2	Target class	
Activity	ANTIBIOTICS; CYTOSTATICS		

ЛИТЕРАТУРА К ПРИЛОЖЕНИЯМ 1-2

1. M. Negwer, Organic-chemical drugs and their synonyms. Academic-verlag, Berlin, V. 1-3 (1987).
2. The Pesticide Manual, 10-th Edition, Crop Protection Publications, (1994).
3. F. Bohlmann and C. Zdero, Chem. Ber., **108**, 735 (1975).
4. T. Sato, Y. Moriyama, and H. Nagano, Bull. Chem. Soc. Japan, **48**, 112 (1975).
5. T. Kato, A. S. Kumanireng, and Y. Kato, Chemistry Lett., 335 (1975).
6. H. Achenbach and W. Karl, Chem. Ber., **108**, 780 (1975).
7. P. A. Wrang and J. Lam, Phytochemistry, **14**, 1027 (1975).
8. N. Ojima, S. Takenaka, and S. Seto, Phytochemistry, **14**, 573 (1975).
9. G. Vidari, L. Garlaschelli, M. De Bernardi, G. Fronza, and P. V. Finzi, Tetrahedron Letters, 1773 (1975).
10. R. W. Doskotch, S. L. Keely, Jr., C. d. Hufford, and F. S. El-Feraly, Phytochemistry, **14**, 769 (1975).
11. P. Venturella, A. Bellino, and F. Piozzi, Phytochemistry, **14**, 1451 (1975).
12. B. M. Howard and W. Fenical, Tetrahedron Letters, 1687 (1975).
13. M. M. Rao, H. Meshulan, R. Zelnik, and D. Lavie, Phytochemistry, **14**, 1071 (1975).
14. H. Minato, T. Katayama, and K. Tori, Tetrahedron Letters, 2579 (1975).
15. W. Adolf and E. Hecker, Tetrahedron Letters, 1587 (1975).
16. O. Uemura, C. Katayama, E. Uno, and K. Sasaki, Tetrahedron Lett., 1703 (1975).
17. R. Buchecker and S. Liaaen-Jensen, Phytochem., **14**, 797 (1975).
18. K. K. Chexal, J. S. E. Holker, and T. J. Simpson, J. C. S. Perkin I, 549 (1975).
19. R. -D. Wei, H. K. Schnoes, P. A. Hart, and F. M. Strong, Tetrahedron, **31**, 109 (1975).
20. S. M. Kupchan, R. L. Baxter, M. F. Ziegler, P. M. Smith, and R. F. Bryan, Experientia, **31**, 137 (1975).
21. B. Tursch, J. C. Braekman, D. Daloz, M. Herin, R. Karlsson, and D. Losman, tetrahedron, **31**, 129 (1975).
22. P. J. Cox, G. A. Sim, and W. Herz, J. C. S. Perkin II, 459 (1975).
23. W. Herz, J. Poplawski, and R. P. Sharma, J. Org. Chem., **40**, 199 (1975).
24. P. J. Cox and G. A. Sim, J. C. S. Perkin II, 455 (1975).
25. G. Schilling, W. -D. Henkels, K. Weinges, P. Kloss, and H. Jaggy, Annalen, 230 (1975).
26. G. Ferguson, P. A. Gunn, W. C. Marsh, R. C. McCrindle, R. Restivo, J. D. Connolly, J. W. B. Fulke, and M. S. Henderson, J. C. S. Perkin I, 491 (1975).
27. S. M. Kupchan, J. G. Sweeny, R. L. Baxter, T. Murac, V. A. Zimmerly, and B. R. Sickles, J. Amer. Chem. Soc., **97**, 672 (1975).
28. A. Abraham, I. Kitson, D. Lavie, and E. Glotter, Phytochemistry, **14**, 189 (1975).
29. C. J. Persoons, R. E. J. VerWiel, F. J. Ritter, E. Talman, P. J. F. Nooijen, and W. J. Nooijen, Tetrahedron Letters, 2055 (1976).
30. S. K. Arora, R. B. Bates, and P. C. Chou, J. Org. Chem., **41**, 2458 (1976).
31. Brown, Jr., and W. E. Sanchez I, Tetrahedron Letters, 675, (1974).
32. W. E. Sanchez L., K. S. Brown, Jr., T. Nishida, L. J. Durham, and A. M. Duffield, Anais. Acad. brasil. Cienc. **42** (1971), supplement, 77 [Chem. Abs., **75**, 72460], (1971).
33. R. W. Doskotch, F. S. El-Feraly, E. H. Fairchild, and C. -T. Huang, J. C. S. Chem. Comm., 402 (1976).
34. C. Ireland, M. O. Stallard, and D. J. Faulkner, J. Org. Chem., **41**, 2461 (1976).
35. H. Hikino and K. Aota, Phytochemistry, **15**, 1265 (1976).
36. B. L. Flamm, J. A. Pettus, Jr., J. J. Sims, J. P. Springer, and J. Clardy, Tetrahedron Letters, 2671 (1976).
37. F. Bohlmann, C. Zdero, and N. Rao, Chem. Ber., **105**, 3523 (1972).
38. P. S. Manchand and J. F. Blount, Tetrahedron Lett., 2489 (1976).
39. W. -H. Hui and M. -M. Li, Phytochem., **15**, 1313 (1976).
40. M. Ochi, H. Kotsuki, and K. Hirotsu, Tetrahedron Lett., 2877 (1976).
41. A. Chiaroni, and C. Riche, Tetrahedron, **32**, 1899 (1976).
42. F. Bohlmann, C. Zdero, and M. Grenz, Phytochem., **15**, 1309 (1976).
43. S. Yamada, N. Oh-hashi, and K. Achiwa, Tetrahedron Lett., 2557 (1976).
44. N. N. Girotra, Z. S. Zelawski, and N. L. Wendler, J. C. S. Chem. Comm., 566 (1976).
45. E. Glotter, I. Kirson, A. Abraham, P. D. Sethi, and S. S. Subramanian, J. S. Perkin I, 1370 (1975).
46. J. E. Godfrey and J. M. Waters, Austral. J. Chem., **28**, 745 (1975).
47. T. Takahashi, J. Jap. Wood Res. Soc., **5**, 185 (1959).
48. S. M. Bocks, R. C. Cambie, and T. Takahashi, Tetrahedron, **19**, 1109 (1963).
49. T. Takahashi, M. Yasue, H. Imamura, M. Miyazaki, and O. Honda, Jap. Wood Res. Soc., **10**, 217 (1964).
50. Y. Hayashi, S. Takahashi, H. Ona, and T. Sakan, Abstracts of 20-th Annual Meeting of Chem. Soc. Japan, Part III, 627 (1967).
51. W. Herz and R. P. Sharma, Phytochemistry, **14**, 1561 (1975).
52. M. Katai, T. Matsushima, T. Terai, and H. Meguri, J. Pharm. Soc. Japan, **95**, 778 (1975).
53. J. R. Hauske, J. Dibrino, and M. Guadiana, J. Org. Chem., **51**, 2808 (1986).
54. T. G. Halsal and J. A. Troke, J. C. S. Perkin I, 1758 (1975).
55. S. Mamatas-Kalamaras, T. Sevenet, and C. Thal, Phytochem., **14**, 1849 (1975).
56. K. Oga, A. Iihara, and S. Sakamya, Tetrahedron Letters, 3187 (1975).
57. E. Demole and C. Demole, Helv. Chim. Acta, **58**, 1867 (1975).
58. R. B. Von Dreele, G. R. Pettit, G. M. Cragg, and R. H. Ode, J. Amer. Chem. Soc., **97**, 5256 (1975).
59. R. F. Bryan and P. M. Smith, J. C. S. Perkin II, 1482 (1975).
60. W. Herz and R. P. Sharma, J. Org. Chem., **40**, 3118 (1975).
61. R. B. Von Dreele, G. R. Pettit, R. H. Ode, R. E. Perdue, Jr., J. D. White, and P. S. Manchand, J. Amer. Chem. Soc., **97**, 6236 (1975).
62. N. H. Fischer, R. A. Wiley, Jr., H. -n. Lin, K. Karimian, and S. M. Politz, Phytochemistry, **14**, 2241 (1975).

63. N.H. Fischer, R.A. Wiley, Jr., H.-n. Lin, K. Karimian, and S.M. Politz, *Phytochemistry*, **14**, 2241 (1975).
64. I. Kirson, A. Cohen, and A. Abraham, *J.C.S. Perkin I*, 2136 (1975).
65. S.M. Kupchan, A.R. Branfman, A.T. Sneden, A.K. Verma, R.G. Dailey, Jr., Y. Komoda, and Y. Nagao, *J. Amer. Chem. Soc.*, **97**, 5294 (1975).
66. N.R. Bhadane and F. Shafizadeh, *Phytochem.*, **14**, 2651, (1975).
67. * F. Shafizadeh and N.R. Bhadane, *Tetrahedron Lett.*, 2171, (1973).
68. K. Ishii, *Phytochem.*, **14**, 2469, (1975).
69. W. Fenical, B. Howard, and J. Clardy, *Tetrahedron Lett.*, 3983, (1975).
70. K. Weinges, K. Kunstler, and G. Schilling, *Annalen*, 2190, (1975).
71. T. Sassa, M. Togashi, and T. Kitaguchi, *Agric. and Biol. Chem. Japan*, **39**, 2213 (1975).
72. A.B. Zheleva, M.M. Mahandru, and L. Bubeva-Ivanova, *Phytochemistry*, **15**, 209 (1976).
73. S. Moreau, A. Gaudemer, A. Lablache-Combier, and J. Biguet, *Tetrahedron Letters*, 833 (1976).
74. S. Moreau, A. Gaudemer, A. Lablache-Combier, and J. Biguet, *Tetrahedron Letters*, 833 (1976).
75. K. Bernhard, G.P. Moss, Gy. Toth, and B.C.L. Weedon, *Tetrahedron Letters*, 115 (1976).
76. M.J. Begley, L. Crombie, P.J. Ham, and D.A. Whiting, *J.C.S. Perkin I*, 304 (1976).
77. M.J. Begley, L. Crombie, P.J. Ham, and D.A. Whiting, *J.C.S. Perkin I*, 296 (1976).
78. M.R. Demuth, P.E. Garrett, and J.D. White, *J. Amer. Chem. Soc.*, **98**, 634 (1976).
79. A. Guiotto, P. Rodighiero, U. Quintily, and G. Pastorini, *Phytochemistry*, **15**, 348 (1976).
80. W. Herz and R.P. Sharma, *J. Org. Chem.*, **41**, 1015 (1976).
81. N. Arpin, W.A. Svec, and S. Liaen-Jensen, *Phytochem.*, **15**, 529 (1976).
82. I. Kirson, A. Abraham, and P.D. Sethi, *Phytochem.*, **15**, 340 (1976).
83. M.G. Missakian, B.J. Bureson, and P.J. Scheuer, *Tetrahedron*, **31**, 2513 (1975).
84. T. Fukuya, M. Hikichi, and Y. Itaka, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **24**, 1120 (1976).
85. J.V. Silverton, T. Akiyama, C. Kabuto, S. Sekita, K. Yoshihira, and S. Natori, *Tetrahedron Letters*, 1349 (1976).
86. J.P. Springer, J. Clardy, J.M. Wells, R.J. Cole, J.W. Kirksey, R.D. Macfarlane, and D.F. Torgerson, *Tetrahedron Letters*, 1355 (1976).
87. S. Sekita, K. Yoshihira, S. Natori, and H. Kuwano, *Tetrahedron Letters*, 2109 (1976).
88. S. Sekita, K. Yoshihira, S. Natori, and H. Kuwano, *Tetrahedron Letters*, 1351 (1976).
89. J.P. Springer, J. Clardy, J.M. Wells, R.J. Cole, J.W. Kirksey, R.D. Macfarlane, and D.F. Torgerson, *Tetrahedron Letters*, 1355 (1976).
90. M. Muroi, M. Izawa, and T. Kishi, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **24**, 450 (1976).
91. M. Muroi, M. Izawa, and T. Kishi, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **24**, 463 (1976).
92. M. Nobuhara, H. Tazima, K. Shudo, A. Itai, Y. Okamoto, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **24**, 832 (1976).
93. N. Masuoka and T. Kamikawa, *Tetrahedron Letters*, 1691 (1976).

94. J.P. Kutney, J. Balkevich, G.H. Bokelman, T. Hibino, I. Itoh, and A.H. Ratcliffe, *Heterocycles*, **4**, 997 (1976).
95. F. Bohlmann and C. Zdero, *Phytochem.*, **17**, 1333 (1978).
96. W.A. Ayer, T. Yoshida, and D.M. van Schie, *Canad. J. Chem.*, **56**, 2113 (1978).
97. J.S. Calderon, L. Quijano, and T. Rios, *Chem. and Ind.*, 584 (1978).
98. Y. Itoh, T. Haneishi, and M. Arai, *J. Antibiotics*, **31**, 838 (1978).
99. D. Tresselt and W. Ihn, *Tetrahedron*, **34**, 2693 (1978).
100. W. Herz, R. Murari, and J.F. Blount, *J. Org. Chem.*, **44**, 1873 (1979).
101. B.F. Bowden, J.C. Coll, and G.J. Stokic, *Austral. J. Chem.*, **32**, 653 (1979).
102. N.C. Baruah, R.P. Sharma, and W. Herz, *J. Org. Chem.*, **44**, 1831 (1979).
103. O. Sticher and F.U. Afifi-Yazar, *Helv. Chim. Acta*, **62**, 535 (1979).
104. P. Brown, K. Stockel, and T.R. Watson, *Helv. Chim. Acta*, **62**, 412 (1979).
105. M. Kasai, K. Shirahata, and S. Ishii, *J. Antibiotics*, **32**, 442 (1979).
106. N.V. Konstantinova and N.P. Potapova, *J. Antibiotics*, **32**, 555 (1979).
107. B.S. Joshi and D.H. Gawad, *Tetrahedron Lett.*, 2427 (1979).
108. F. Bohlmann and J. Jakupovic, *Phytochem.*, **18**, 1234 (1979).
109. F. Bohlmann and K.H. Knoll, *Phytochem.*, **18**, 1231 (1979).
110. F. Bohlmann and C. Zdero, *Chem. Ber.*, **110**, 1189 (1979).
111. B. Epe and A. Mondon, *Tetrahedron Lett.*, 2015 (1979).
112. K. Kakinuma, N. Ikekawa, and S. Omura, *J. Amer. Chem. Soc.*, **101**, 3402 (1979).
113. F. Bohlmann and J. Jakupovic, *Phytochemistry*, **18**, 1367 (1979).
114. F. Bohlmann, L.N. Dutta, and H. Robinson, *Phytochemistry*, **18**, 1401 (1979).
115. Z. Samek, M. Holub, and U. Rychlewska, *Tetrahedron Lett.*, 2691 (1979).
116. W. Herz, R. Murari, and S.V. Govindan, *Phytochemistry*, **18**, 1337 (1979).
117. F. Bohlmann, C. Zdero, and R.M. King, *Phytochemistry*, **18**, 1343 (1979).
118. Z. Samek, M. Holub, and U. Rychlewska, *Tetrahedron Lett.*, 2691 (1979).
119. W. Kraus and K. Kypke, *Tetrahedron Lett.*, 2715 (1979).
120. Y. Asakawa, M. Toyota, and T. Takemoto, *Phytochemistry*, **18**, 1355 (1979).
121. K. Shimada, T. Nambara, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **27**, 1747 (1979).
122. M.S. Puar, R. Brambilla, and P. Bartner, *Tetrahedron Lett.*, 2767 (1979).
123. R.G. Alexander, J.P. Clayton, and K. Luk, *J.C.S. Perkin I*, 561 (1978).
124. F. Bohlmann and C. Zdero, *Phytochem.*, **17**, 1591 (1978).
125. L.R. Row, N.S. Sarma, and K.S. Reddy, *Phytochem.*, **17**, 1647 (1978).
126. R. Kumar, B.D. Gupta, and C.K. Atal, *Phytochem.*, **17**, 2111 (1978).
127. P.A. Grieco, T. Oguri, and S. Burke, *J. Org. Chem.*, **43**, 4552 (1978).
128. J. Dahmen and K. Leander, *Phytochem.*, **17**, 1949 (1978).
129. P.T. Murphy, R.J. Wells, and J.F. Blount, *Tetrahedron Lett.*, 4155 (1978).
130. P.T. Murphy, R.J. Wells, and J.C. Coll, *Austral. J. Chem.*, **31**, 1817 (1978).
131. L. Radics, G.B. Oganessian, and V.A. Mnatsakanian, *Phytochem.*, **17**, 1967 (1978).
132. F. Bohlmann N.L. Van, *Phytochem.*, **17**, 1957 (1978).
133. F.C. Seaman and N.H. Fischer, *Phytochem.*, **17**, 2131 (1978).
134. F. Bohlmann and L. Fiedler, *Phytochem.*, **17**, 2101 (1978).
135. W. Kraus and G. Sawitzki, *Angew. Chem. Internat. Edn.*, **17**, 452 (1978).
136. H. Seto, T. Sasaki, and J. Uzawa, *Tetrahedron Lett.*, 4411 (1978).
137. F. Bohlmann and M. Grenz, *Phytochem.*, **18**, 145 (1979).

138. M. Koreeda, S. Matsueda, and T. Satomi, *Chem. Lett.*, **81** (1979).
139. G. Savona, M. Paternostro, and F. Piozzi, *Tetrahedron Lett.*, 379 (1979).
140. F. Bohlmann, C. Zdero, and D. Berger, *Phytochem.*, **18**, 79 (1979).
141. G. Savona, M. Paternostro, and F. Piozzi, *Tetrahedron Lett.*, 379 (1979).
142. J. Polonsky, Z. Varon, and B. Arnoux, *J. Amer. Chem. Soc.*, **100**, 7731 (1978).
143. K. Shimada and T. Nambara, *Tetrahedron Lett.*, 163 (1979).
144. A. F. Rose, P. J. Scheuer, and J. P. Springer, *J. Amer. Chem. Soc.*, **100**, 7665 (1978).
145. D. Rogers, G. G. Unal, and G. A. Sim, *J.C.S. Chem. Comm.*, 97 (1979).
146. M. A. Qurishi, K. L. Ohar, and C. K. Atal, *Phytochem.*, **18**, 283 (1979).
147. J. H. Tatum and R. E. Berry, *Phytochem.*, **18**, 500 (1979).
148. Y. Hayashi, T. Matsumoto, and T. Sakan, *Heterocycles*, **10**, 123 (1978).
149. S. Sakajima and K. Kawazu, *Heterocycles*, **10**, 117 (1978).
150. B. L. Sondengam, C. S. Kamga, and J. D. Connolly, *Tetrahedron Lett.*, 1357 (1979).
151. F. Bohlmann and K. H. Knoll, *Phytochem.*, **18**, 877 (1979).
152. F. Bohlmann, J. Jakupovic, *Phytochem.*, **18**, 625 (1979).
153. F. Bohlmann and R. M. King, *Phytochem.*, **18**, 673 (1979).
154. J. Bordner and D. P. Chakraborty, *J.C.S. Chem. Comm.*, 246 (1979).
155. N. Le Van and N. H. Fischer, *Phytochem.*, **18**, 851 (1979).
156. F. Bohlmann and P. K. Mahanta, *Phytochem.*, **18**, 678 (1979).
157. F. Camps, J. Coll, and A. Cortel, *Tetrahedron Lett.*, 1709 (1979).
158. A. K. Kalla, M. L. Raina, and K. L. Dhar, *Phytochem.*, **18**, 637 (1979).
159. T. J. Lillie and O. C. Musgrave, *J.C.S. Perkin I*, 1161 (1980).
160. K. Yakushijin, J. Sekikawa, and R. Suzuki, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **28**, 1951 (1980).
161. B. F. Bowden, J. C. Coll, and S. J. Mitchel, *Austral. J. Chem.*, **33**, 879 (1980).
162. F. Bohlmann, J. Jakupovic, and R. M. , *Phytochem.*, **19**, 881 (1980).
163. L. De Napoli, E. Fattorusso, and S. Magno, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2917 (1980).
164. F. Bohlmann, J. Ziesche, and R. M. King, *Phytochem.*, **19**, 973 (1980).
165. R. M. Eppley, E. P. Mazzola, and M. E. Stack, *J. Org. Chem.*, **45**, 2522 (1980).
166. R. M. Scarborough, Jr., B. H. Toder, and A. B. Smith, III, *J. Amer. Chem. Soc.*, **102**, 3904 (1980).
167. A. Alemany, C. Marquez, and C. Pascual, *Tetrahedron Lett.*, 3579 (1979).
168. R. W. Dunlop and R. J. Wells, *Austr. J. Chem.*, **32**, 1345 (1979).
169. J. A. Hembree, C. -J. Chang, and J. L. McLaughlin, *Phytochem.*, **18**, 1691 (1979).
170. B. A. Burke, W. R. Chan, and K. O. Pascoe, *Tetrahedron Lett.*, 3345 (1979).
171. W. Herz, R. de Groote, and R. Murari, *J. Org. Chem.*, **44**, 2784 (1979).
172. R. Martinez J., I. S. Ayamante B., and J. A. Nunez-Alarcon, *Phytochem.*, **18**, 1527 (1979).
173. P. J. Cox, A. A. Freer, and C. J. Gilmore, *Tetrahedron Lett.*, 3569 (1979).
174. M. A. Qurishi, A. K. Kalla, and K. L. Dhar, *Phytochem.*, **18**, 1756 (1979).
175. Y. Shimauchi, K. Kubo, and K. Osumi, *J. Antibiot.*, **32**, 878 (1979).
176. F. C. Seaman, G. P. Juneau, and S. Jungk, *J. Org. Chem.*, **44**, 3400 (1979).
177. S. J. Wratten and D. J. Faulkner, *Tetrahedron*, **35**, 1907 (1979).
178. K. Yamakawa, M. Kobayashi, and S. Hinata, *Tetrahedron Lett.*, 3871 (1979).
179. E. J. Corey and H. L. Pearce, *J. Amer. Chem. Soc.*, **101**, 5841 (1979).
180. F. Bohlmann and J. Jakupovic, *Phytochem.*, **18**, 1987 (1979).

181. E. Dimitriadis and R. A. Massy-Westropp, *Austral. J. Chem.*, **32**, 2003 (1979).
182. K. Ito, Y. Sakakibara, and M. Haruna, *Chemistry Lett.*, 1473 (1979).
183. S. Uesato, T. Hashimoto, and H. Inouye, *Phytochem.*, **18**, 1981 (1979).
184. C. Marguez and S. Valverde, *J.C.S. Perkin I*, 2526 (1979).
185. K. Ito, Y. Sakakibara, and M. Haruna, *Chemistry Lett.*, 1469 (1979).
186. I. R. Shimi, S. Shoukry, and F. T. Ali, *J. Antibiot.*, **32**, 1248 (1979).
187. S. Danishefsky, M. Hirama, and P. F. Schuda, *J. Amer. Chem. Soc.*, **101**, 7020 (1979).
188. M. Pietraszkiewicz and P. Sinay, *Tetrahedron Lett.* 4741 (1979).
189. A. I. Mayers, D. L. Comins, and D. M. Roland, *J. Amer. Chem. Soc.*, **101**, 7104 (1979).
190. M. Nukina, T. Sassa, and M. Ikeda, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 301 (1980).
191. M. Uchida, Y. Koike, and G. Kusano, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **28**, 92 (1980).
192. G. Trivedi, H. Komura, and I. Kubo, *J.C.S. Chem. Comm.*, 885 (1979).
193. J. Fayos, M. Martinez-Ripoll, and M. Paternostro, *J. Org. Chem.*, **44**, 4992 (1979).
194. J. D. Connolly, C. Labbe, and D. A. H. Taylor, *J.C.S. Perkin I*, 2959 (1979).
195. D. Brewer, E. J. Gabe, and A. W. Hanson, *J.C.S. Chem. Comm.*, 1061 (1979).
196. K. Tatsuta, K. Akimoto, and M. Kinoshita, *J. Antibiotics*, **33**, 100 (1980).
197. B. M. Howard, W. Fenical, and K. Hirotsu, *Tetrahedron*, **36**, 171 (1980).
198. H. Itokawa, K. Watanabe, and S. Mihashi, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **28**, 681 (1980).
199. J. M. Frincke, D. E. McIntyre, and D. J. Faulkner, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 735 (1980).
200. W. Herz, S. V. Govindan, and M. W. Bierner, *J. Org. Chem.*, **45**, 493 (1980).
201. W. Herz, N. Kumar, and J. F. Blount, *J. Org. Chem.*, **45**, 489 (1980).
202. B. B. Jarvis, J. O. Midiwo, and E. P. Mazzola, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 787 (1980).
203. B. B. Jarvis, J. O. Midiwo, and E. P. Mazzola, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 256 (1980).
204. P. W. Freeman, E. Ritchie, and W. C. Taylor, *Austral. J. Chem.*, **32**, 2495 (1979).
205. S. Tanida, R. Hasegawa, and K. Hatano, *J. Antibiot.*, **33**, 192 (1980).
206. W. D. Ollis, M. Rey, and T. J. King, *Tetrahedron*, **36**, 515 (1980).
207. A. Ichihara, K. Oda, and S. Sakamura, *Tetrahedron*, **36**, 183 (1980).
208. W. H. Parsons, R. H. Schlessinger, and M. L. Quesada, *J. Amer. Chem. Soc.*, **102**, 889 (1980).
209. E. E. van Tamelen and E. G. Taylor, *J. Amer. Chem. Soc.*, **102**, 1202 (1980).
210. Y. Asakawa, A. Yamamura, and T. Waki, *Phytochem.*, **19**, 603 (1980).
211. H. Ueda, C. Katayama, and J. Tanaka, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **53**, 1263 (1980).
212. F. Bohlmann, and C. Zdero, *Phytochem.*, **19**, 579 (1980).
213. Y. Itoh, K. Kodama, and K. Furuya, *J. Antibiot.*, **33**, 468 (1980).
214. F. Bohlmann and J. Ziesche, *Phytochem.*, **19**, 692 (1980).
215. W. Herz, S. V. Govindan, and J. F. Blount, *J. Org. Chem.*, **45**, 1113 (1980).
216. W. Kucaba, P. W. Thies, and E. Finner, *Helv. Chim. Acta*, **19**, 575 (1980).
217. P. Molnar and J. Szaboies, *Phytochem.*, **19**, 633 (1980).
218. W. Breitenstein, C. Tamm, and E. V. Arnold, *Helv. Chim. Acta*, **62**, 2699 (1979).
219. P. Molnar and J. Szaboies, *Phytochem.*, **19**, 623 (1980).
220. T. W. Doyle, D. E. Nettleton, and D. M. Balitz, *J. Org. Chem.*, **45**, 1324 (1980).
221. J. P. Springer, R. H. Cox, and H. G. Cutler, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1905 (1980).
222. M. S. R. Nair and S. T. Carey, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2011 (1980).
223. D. Sato, N. Muto, and M. Hayashi, *J. Antibiot.*, **33**, 364 (1980).

224. M. Zehnder, U. Sequin, and H. Nadig, *Helv. Chim. Acta*, **62**, 2525 (1979).
225. F. Bohlmann, K.-H. Knoll, and R. M. King, *Phytochem.*, **19**, 599 (1980).
226. E. J. Corey and H. L. Pearce, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1823 (1980).
227. S. M. Kupchan, D. R. Streelman, and A. T. Sneden, *Lloydia*, **43**, 296 (1980).
228. A. C. Alves and M. A. C. Costa, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2459 (1980).
229. S. Matsueda, M. Nagai, and M. Koreeda, *J. Pharm. Soc. Japan*, **100**, 615 (1980).
230. K. Shimada and T. Nambara, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **28**, 1559 (1980).
231. W. C. Strill and M.-Y. Tsai, *J. Amer. Chem. Soc.*, **102**, 3654 (1980).
232. F. Bohlmann and W. Abraham, *Phytochemistry*, **20**, 855 (1981).
233. M. Nomura, T. Tokoroyama, and T. Kobuta, *Phytochem.*, **20**, 1097 (1981).
234. F. Bohlmann, L. Muller, and R. M. King, *Phytochemistry*, **20**, 1149 (1981).
235. R. L. Tyson, C.-J. Chang, and J. L. McLaughlin, *Experientia*, **37**, 441 (1981).
236. A. Rustaiyan, A. Ninejad, and F. Bohlmann, *Phytochem.*, **20**, 1154 (1981).
237. F. Bohlmann, J. Jacupovic, and A. K. Dhar, *Phytochem.*, **20**, 843 (1981).
238. F. Bohlmann, R. M. King, and *Phytochem.*, **20**, 743 (1981).
239. F. Bohlmann, C. Zdero, and R. M. King, *Phytochem.*, **20**, 838 (1981).
240. F. Bohlmann, C. Zdero, and R. M. King, *Phytochem.*, **20**, 1069 (1981).
241. F. Bohlmann, A. K. Dhar, and R. M. King, *Phytochem.*, **20**, 1144 (1981).
242. F. Bohlmann, R. M. King, and H. Robinson, *Phytochem.*, **20**, 739 (1981).
243. F. Bohlmann, R. M. King, and H. Robinson, *Phytochem.*, **20**, 751 (1981).
244. J. B. de Castillo, M. T. M. Ferrero, and F. R. Luis, *Lloydia*, **44**, 348 (1981).
245. F. Bohlmann, A. K. Dhar, and R. M. King, *Phytochem.*, **20**, 838 (1981).
246. L. Quijano and N. Fischer, *Lloydia*, **44**, 266 (1981).
247. R. K. Chaudhuri and O. Stichler, *Helv. Chim. Acta*, **64**, 3 (1981).
248. S. S. Nittala, F. Frolow, and D. Lavie, *J. C. S. Chem. Comm.*, 178 (1981).
249. A. E. De Jesus, P. S. Steyn, and F. R. Van Heerden, *J. C. S. Chem. Comm.*, 289 (1981).
250. M. Izawa, S. Tanida, and M. Asai, *J. Antibiot.*, **34**, 496 (1981).
251. C. Ireland and D. J. Faulkner, *Tetrahedron*, **37**, 233 (1981).
252. A. F. Magalhaes and L. Filho, *Phytochem.*, **20**, 1369 (1981).
253. F. Bohlmann, C. Zdero, and R. M. King, *Phytochem.*, **20**, 1323 (1981).
254. N. Kumagai, H. Sekiya, and K. Ito, *J. Pharm. Soc. Japan*, **101**, 605 (1981).
255. F. Bohlmann, C. Zdero, and R. M. King, *Phytochem.*, **20**, 1335 (1981).
256. F. Bohlmann, C. Zdero, and R. M. King, *Phytochem.*, **20**, 1431 (1981).
257. S. Carmely and Y. Kashman, *Tetrahedron*, **37**, 2397 (1981).
258. C. Kan-Fan, G. Massiot, and B. C. Das, *J. Org. Chem.*, **46**, 1481 (1981).
259. T. Fex, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 2703 (1981).
260. Y. Kashman and A. Groweiss, *J. Org. Chem.*, **45**, 3814 (1980).
261. W. Herz and N. Kumar, *Phytochemistry*, **19**, 2387 (1980).
262. R. D. Bennett and S. Hasegawa, *Phytochemistry*, **19**, 2417 (1980).
263. A. Usabillaga and G. de Castellano, *J. C. S. Chem. Comm.*, 854 (1980).
264. Y. T. Liu, O. Sarre, and R. S. Jaret, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4699 (1980).
265. I. S. Bellido, M. S. Gonzalez, and M. R. Muriel, *Phytochem.*, **19**, 2781 (1980).
266. F. Bohlmann, C. Zdero, and R. M. King, *Phytochem.*, **19**, 2669 (1980).
267. F. Bohlmann, U. Fritz, and R. M. King, *Phytochem.*, **19**, 2655 (1980).
268. M. Katai, T. Terai, and H. Meguri, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **28**, 3124 (1980).

269. M. Katai, T. Terai, and H. Meguri, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **43**, 617 (1980).
270. F. Bohlmann, U. Fritz, and R. M. King, *Phytochem.*, **19**, 2655 (1980).
271. C. Marquez, R. M. Rabanal, and L. Eguren, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 5039 (1980).
272. S. F. El-Naggar, R. W. Doskotch, and T. M. Odell, *Lloydia*, **43**, 617 (1980).
273. B. N. Ravi, J. F. Marwood, and R. J. Wells, *Austral. J. Chem.*, **33**, 2307 (1980).
274. E. J. Pedersen, P. Larsen, and P. M. Boll, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 5079 (1980).
275. A. T. Sneden and G. L. Beemsterboer, *Lloydia*, **43**, 637 (1980).
276. A. I. Meyers, P. J. Reider, and A. L. Campbell, *J. Amer. Chem. Soc.*, **102**, 6597 (1980).
277. S. Moreau, J. Biguet, and F. Baert, *Tetrahedron*, **36**, 2989 (1980).
278. S. R. Jensen, C. B. Mikkelsen, and B. J. Nielsen, *Phytochem.*, **20**, 71 (1981).
279. W. Kraus, R. Cramer, and G. Sawitzki, *Phytochem.*, **20**, 117 (1981).
280. G. B. Marcelle and B. S. Mootoo, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 505 (1981).
281. M. I. Tyler and M. E. H. Howden, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 689 (1981).
282. T. Yokoi, S. Tani, and A. Kato, *J. Pharm. Soc. Japan*, **100**, 1258 (1980).
283. Y. Asakawa, M. Toyota, and T. Takemoto, *Phytochem.*, **20**, 257 (1981).
284. W. H. Gerwick, W. Fenical, and J. Clardy, *J. Amer. Chem. Soc.*, **102**, 7991 (1980).
285. F. Bohlmann, R. K. Gupta, and R. M. King, *Phytochem.*, **20**, 267 (1981).
286. F. Bohlmann, M. Ahmed, and C. Jeffrey, *Phytochem.*, **20**, 251 (1981).
287. F. Bohlmann, M. Ahmed, and C. Jeffrey, *Phytochem.*, **20**, 267 (1981).
288. S. W. Pelletier and N. V. Mody, *Heterocycles*, **15**, 317 (1981).
289. T. Nakagawa, M. Kobayashi, and K. Hayashi, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **29**, 82 (1981).
290. F. Bohlmann, R. K. Gupta, and R. M. King, *Annalen*, 1904 (1980).
291. T. Ohta and H. Hikino, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **29**, 282 (1981).
292. F. Bohlmann, R. K. Gupta, and R. M. King, *Phytochem.*, **20**, 473 (1981).
293. F. Bohlmann and J. Ziesche, *Phytochem.*, **20**, 469 (1981).
294. R. D. Bennett and S. Hasegawa, *Tetrahedron*, **37**, 17 (1981).
295. B. B. Jarvis, J. O. Midiwo, and E. P. Mazzola, *J. Antibiot.*, **34**, 120 (1981).
296. F. U. Afifi-Yazar and O. Stichler, *Helv. Chim. Acta*, **63**, 1905 (1980).
297. H. Shimomura, Y. Sashida, and K. Ogawa, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1367 (1981).
298. N. Kaneda, T. Kuraishi, and K. Yamasaki, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **29**, 257 (1981).
299. H. T. A. Cheung, I. R. Watson, and J. N. Seiber, *J. C. S. Perin I*, 2169 (1980).
300. R. Riccio, A. Dini, and C. Pizza, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1557 (1981).
301. S. J. Selover, P. Crews, and B. Tagle, *J. Org. Chem.*, **46**, 964 (1981).
302. F. Bohlmann, N. Ates, and M. Grenz, *Phytochem.*, **21**, 1166 (1982).
303. S. E. Poet and B. N. Ravi, *Austral. J. Chem.*, **35**, 77 (1982).
304. K. P. Burns, R. Kazlauskas, P. T. Murphy, *Austral. J. Chem.*, **35**, 85 (1982).
305. F. Bohlmann and C. Zdero, *Phytochem.*, **21**, 1155 (1982).
306. F. Bohlmann, P. Wegner, and J. Jakupovic, *Phytochem.*, **21**, 1109 (1982).
307. J. D. Korp, I. Bernal, and N. H. Fischer, *J. Heterocyclic Chem.*, **19**, 181 (1982).
308. F. Bohlmann, P. Wegner, and J. Jakupovic, *Phytochem.*, **21**, 1109 (1982).
309. I. Ubo and J. A. Klocke, *Experientia*, **38**, 639 (1982).
310. F. Abe and T. Yamauchi, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **30**, 1183 (1982).
311. S. Sekita, S. Natori, and S. Udagawa, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **30**, 1609 (1982).

312. W. A. Ayer and T. Refstrup, *Tetrahedron*, **38**, 1409 (1982).
313. F. Bohlmann, P. Singh, and K. C. Joshi, *Phytochem.*, **21**, 1441 (1982).
314. F. Bohlmann and R. K. Gupta, *Phytochem.*, **21**, 1309 (1982).
315. F. Bohlmann, A. Adler, and R. M. King, *Phytochem.*, **21**, 1349 (1982).
316. J. De Pascual-T., E. Caballero, and C. Cabalero, *Tetrahedron*, **38**, 1837 (1982).
317. F. Bohlmann, P. Singh, and J. Jakupovic, *Phytochem.*, **21**, 1343 (1982).
318. M. Oghi, M. Okamura, and H. Kotsuki, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **55**, 2208 (1982).
319. F. Bohlmann, M. Wallmeyer, and J. Jakupovic, *Phytochem.*, **21**, 1445 (1982).
320. F. Camps, J. Coll, and A. Cortel, *Chem. Lett.*, 1053 (1981).
321. O. Kimura, N. Sakurai, and T. Inoue, *J. Pharm. Soc. Japan*, **102**, 538 (1982).
322. M. S. R. Nair, S. T. Carey, and J. C. James, *Tetrahedron*, **37**, 2445 (1981).
323. A. I. Gray, *Phytochem.*, **20**, 1711 (1981).
324. F. Bohlmann, C. Zdero, and R. M. King, *Phytochem.*, **20**, 1657 (1981).
325. F. Bohlmann, C. Zdero, and R. M. King, *Phytochem.*, **20**, 1613 (1981).
326. F. Bohlmann, C. Zdero, and R. M. King, *Phytochem.*, **20**, 1609 (1981).
327. F. Bohlmann, R. K. Gupta, and J. Jakupovic, *Phytochem.*, **20**, 1635 (1981).
328. J. Jizba, V. Laudova, and Z. Samek, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **46**, 1048 (1981).
329. F. Bohlmann, R. M. King, and H. Robinson, *Phytochem.*, **20**, 1613 (1981).
330. F. Bohlmann, A. Suwita, and J. Jakupovic, *Phytochem.*, **20**, 1649 (1981).
331. G. Assante, L. Camarda, and L. Merlini, *Phytochem.*, **20**, 1955 (1981).
332. F. Bohlmann, A. Suwita, and R. M. King, *Phytochem.*, **20**, 1887 (1981).
333. F. Bohlmann, R. K. Gupta, and R. M. King, *Phytochem.*, **20**, 1899 (1981).
334. Y. Kashman, S. Carmely, and A. Groweiss, *J. Org. Chem.*, **46**, 3592 (1981).
335. B. A. Nagasampagi, U. G. Bhat, and F. Bohlmann, *Phytochem.*, **20**, 2031 (1981).
336. F. Camps, J. Coll, and A. Cortel, *Chem. Lett.*, 1093 (1981).
337. L. Eguren, A. Perales, and J. Fayos, *J. Org. Chem.*, **46**, 3364 (1981).
338. F. Camps, J. Coll, and A. Cortel, *Chem. Lett.*, 1093 (1981).
339. F. Bohlmann, W. Kramp, and R. K. Gupta, *Phytochem.*, **20**, 2375 (1981).
340. F. Bohlmann, C. Zdero, and R. M. King, *Phytochem.*, **20**, 2389 (1981).
341. T. Anke, W. H. Watson, and B. M. Giannetti, *J. Antibiot.*, **34**, 1271 (1981).
342. A. G. Gonzalez, A. Galindo, and H. Mansilla, *Phytochem.*, **20**, 2367 (1981).
343. B. F. Bowden, J. C. Coll, and S. J. Mitchell, *Austral. J. Chem.*, **34**, 1551 (1981).
344. S. Carmely, A. Groweiss, and Y. Kashman, *J. Org. Chem.*, **46**, 4279 (1981).
345. F. Bohlmann, J. Jakupovic, and M. Ahmed, *Phytochem.*, **20**, 2383 (1981).
346. X. A. Dominguez, R. Franco, and G. Cano, *Phytochem.*, **20**, 2297 (1981).
347. M. J. Begley, L. Crombie, and W. M. L. Crombie, *J. C.S. Perkin I*, 2702 (1981).
348. F. Bohlmann, P. Singh, and J. Jakupovic, *Phytochem.*, **20**, 2379 (1981).
349. R. G. Powell, D. Weisleder, and C. R. Smith, *J. Org. Chem.*, **46**, 4398 (1981).
350. W. M. Daniewski, P. A. Grieco, and J. C. Huffman, *Phytochem.*, **20**, 2733 (1981).
351. R. Takeda, H. Naoki, and Y. Hirose, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 5307 (1981).
352. A. Matsuo, K. Atsumi, and S. Hayashi, *J. C.S. Perkin I*, 2816 (1981).
353. T. Miyase, H. Kawasaki, and T. Noro, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **29**, 3561 (1981).
354. W. Kraus and W. Grimminger, *Annalen*, 1838 (1981).
355. S. S. Nittala and D. Lavie, *Phytochem.*, **20**, 2735 (1981).

356. S. S. Nittala and D. Lavie, *Phytochem.*, **20**, 2741 (1981).
357. A. Nahrstedt, A. Walther, and V. Wray, *Phytochem.*, **21**, 107 (1982).
358. F. Bohlmann, M. Ahmed, and R. M. King, *Phytochem.*, **21**, 167 (1982).
359. Y.-L. Liu and T. J. Mabry, *Lloydia*, **44**, 722 (1981).
360. J. E. Hochlowski, R. P. Walker, and C. Ireland, *J. Org. Chem.*, **47**, 88 (1982).
361. F. Bohlmann, M. Bapuji, and J. Jakupovic, *Phytochem.*, **21**, 181 (1982).
362. F. Bohlmann, M. Bapuji, and R. M. King, *Phytochem.*, **21**, 173 (1982).
363. A. Malcolm, D. Difeo, and N. H. Fisher, *Phytochem.*, **21**, 151 (1982).
364. H. Oshio and H. Inouye, *Phytochem.*, **21**, 133 (1982).
365. H.-W. Liu, I. Kubo, and K. Nakanishi, *Heterocycles*, **17**, 67 (1982).
366. A. Jossang, H. Jacquemin, and J. L. Poussset, *Planta medica*, **43**, 301 (1981).
367. R. W. Vaughan, J. Lotvin, and M. S. Puar, *J. Antibiot.*, **35**, 251 (1982).
368. M. M. Bandurraga, W. Fenical, and E. Arnold, *Tetrahedron*, **38**, 305 (1982).
369. A. R. Vivar, A. L. Perez, and R. Saucedo, *Phytochem.*, **21**, 375 (1982).
370. W. Kraus, K. Kypke, and M. Bokel, *Annalen*, 87 (1982).
371. G. R. Pettit, G. M. Gragg, and D. Gust, *Canad. J. Chem.*, **60**, 544 (1982).
372. J. M. Liesch, C. C. Sweeley, and G. D. Staffeld, *Tetrahedron*, **38**, 45 (1982).
373. L. Slechts, S. A. Mizesak, and H. Hoeksema, *J. Antibiotics*, 35 (1982).
374. F. Bohlmann, C. Zdero, and H. Robinson, *Phytochem.*, **21**, 685 (1982).
375. T. Iida and K. Ito, *Phytochem.*, **21**, 701 (1982).
376. F. Bohlmann and C. Zdero, *Phytochem.*, **21**, 647 (1982).
377. K. Watanabe, N. Ohno, and H. Yoshioka, *Phytochem.*, **21**, 709 (1982).
378. B. B. Jarvis, G. P. Stahly, and G. Pavanadasivam, *J. Org. Chem.*, **47**, 1117 (1982).
379. F. Bohlmann, M. Bapuji, and R. M. King, *Phytochem.*, **21**, 939 (1982).
380. W. Herz and S. V. Govindan, *Phytochem.*, **21**, 787 (1982).
381. L. D. Napoli, E. Fattorusso, and S. Magno, *Phytochem.*, **21**, 782 (1982).
382. A. Henriques, C. Kan, and A. Chiaroni, *J. Org. Chem.*, **47**, 803 (1982).
383. P. R. McGuirk and D. B. Collum, *J. Amer. Chem. Soc.*, **104**, 4496 (1982).
384. K. Tanaka, F. Uchiyama, and K. Sakamoto, *J. Amer. Chem. Soc.*, **104**, 4965 (1982).
385. M. Isobe, M. Kitamura, and T. Goto, *J. Amer. Chem. Soc.*, **104**, 4997 (1982).
386. P. T. Lansbury and J. P. Vacca, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2797 (1982).
387. M. Shibasaki, M. Yamazaki, and K. Iseki, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 5311 (1982).
388. F. Kido, Y. Noda, and A. Yoshikoshi, *J. C.S. Chem. Comm.*, 1209 (1982).
389. B. M. Trost and P. G. McDougale, *J. Amer. Chem. Soc.*, **104**, 6110 (1982).
390. A. E. Greene, M.-J. Luche, and J.-P. Depres, *J. Amer. Chem. Soc.*, **105**, 2435 (1983).
391. W. R. Roush and T. A. Blizzard, *J. Org. Chem.*, **48**, 759 (1983).
392. M. Yoshihara, H. Shibuya, and E. Kitano, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **32**, 2059 (1984).
393. J. Gershenzon, T. J. Mabry, and J. D. Krop, *Phytochem.*, **23**, 1281 (1984).
394. K. Yokose, N. Nakayama, and C. R. Howell, *J. Antibiotics*, **37**, 667 (1984).
395. F. Bohlmann, K. Umemoto, and R. M. King, *Phytochem.*, **23**, 1800 (1984).
396. S. A. Look and J. Clardy, *J. Org. Chem.*, **49**, 1417 (1984).
397. R. Mata, G. Delgado, and A. R. Vivar, *Phytochem.*, **23**, 1665 (1984).
398. S. Matsueda and M. Nagaki, *J. Pharm. Soc. Japan*, **104**, 753 (1984).
399. F. Bohlmann, L. N. Misra, and R. M. King, *Phytochem.*, **23**, 1802 (1984).

400. F. Bohlmann, L. N. Misra, and R. M. King, *Phytochem.*, **23**, 1795 (1984).
401. E. H. Seip and E. Hecker, *Phytochem.*, **32**, 1689 (1984).
402. F. Abe, T. Mori, and Y. Yamauchi, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **32**, 2947 (1984).
403. E. H. Seip and E. Hecker, *Phytochem.*, **32**, 1689 (1984).
404. T. A. Smika and R. H. Bunge, *J. Antibiotics*, **37**, 823 (1984).
405. M. Guex and C. Tamm, *Helv. Chim. Acta*, **67**, 885 (1984).
406. W. C. Evans, R. J. Grout, and M. L. K. Mensah, *Phytochem.*, **23**, 1717 (1984).
407. W. L. Parker, M. L. Rathnum, and V. Seiner, *J. Antibiot.*, **37**, 431 (1984).
408. F. Bohlmann, R. M. King, and H. Robinson, *Phytochem.*, **23**, 1099 (1984).
409. F. Bohlmann, C. Zdero, and R. M. King, *Phytochem.*, **23**, 1187 (1984).
410. A. A. Adesomoju and J. I. Okogun, *J. Nat. Prod.*, **47**, 308 (1984).
411. N. R. Andersen, P. R. Rasmussen, and C. P. Falshaw, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 469 (1984).
412. B. F. Bowden, J. C. Coll, and M. F. Mackay, *Austral. J. Chem.*, **37**, 545 (1984).
413. F. Bohlmann, C. Zdero, and R. M. King, *Annalen*, **503** (1984).
414. F. Bohlmann, C. Zdero, and R. M. King, *Annalen*, **23**, 1189 (1984).
415. M. J. Begley, L. Crombie, and A. K. Gatum, *J. C. S. Perkin I*, 819 (1984).
416. F. Bohlmann, C. Zdero, and R. M. King, *Annalen*, **23**, 1180 (1984).
417. F. Bohlmann, R. M. King, and H. Robinson, *Phytochem.*, **23**, 1095 (1984).
418. B. Rodriguez, G. Savona, and F. Piozzi, *Phytochem.*, **23**, 1113 (1984).
419. F. Fernandez-Gadea, B. Rodriguez, and F. Pipzzi, *Phytochem.*, **23**, 1113 (1984).
420. S. H. Grode, T. R. James, and Jr., *J. Org. Chem.*, **48**, 5203 (1983).
421. R. P. Borris and G. A. Cordell, *J. Nat. Prod.*, **47**, 270 (1984).
422. N. R. Andersen and P. R. Rasmussen, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 465, 469 (1984).
423. A. A. Adesomoju and J. I. Okogun, *J. Nat. Prod.*, **47**, 308 (1984).
424. M. A. Metwally and A. M. Dawidar, *Phytochem.*, **24**, 1377 (1985).
425. H. Itokawa, H. Matsumoto, and S. Mihashi, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **33**, 2204 (1985).
426. F. Bohlmann, C. Zdero, and L. N. Misra, *Phytochem.*, **24**, 1315 (1985).
427. F. Bohlmann, C. Zdero, and L. N. Misra, *Phytochem.*, **24**, 1249 (1985).
428. F. Bohlmann, R. M. King, and H. Robinson, *Phytochem.*, **24**, 1249 (1985).
429. J. Garnier and J. Mahuteau, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1513 (1985).
430. G. Delgado, R. P. Miranda, and A. R. de Vivar, *Heterocycles*, **23**, 1869 (1985).
431. R. Mata, G. Delgado, and A. R. Vivar, *Phytochem.*, **24**, 1515 (1985).
432. S. E. Dahmy, F. Bohlmann, and T. M. Sarg, *Planta medica*, **176** (1985).
433. K. Shimada, J. S. Ro, and K. Ohishi, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **33**, 2767 (1985).
434. H. Achenbach and C. Renner, *Heterocycles*, **23**, 2075 (1985).
435. H. N. Chou, Y. Shimizu, and G. V. Duyne, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2865 (1985).
436. P. S. Kalsi, B. Kaur, and K. K. Talwar, *Tetrahedron*, **41**, 3387 (1985).
437. A. G. Ober, L. E. Urbatsch, and N. H. Fischer, *Phytochem.*, **24**, 1743 (1985).
438. J. P. Teresa, J. R. Moran, and J. M. Hernandez, *Phytochem.*, **24**, 1779 (1985).
439. A. Ortega, E. Maldonado, and T. J. Delord, *Phytochem.*, **24**, 1755 (1985).
440. M. Miski and T. J. Mabry, *Phytochem.*, **24**, 1735 (1985).
441. Y. Kondo, H. Suzuki, and S. Nozoe, *J. Pharm. Soc. Japan*, **105**, 742 (1985).

442. M. I. Tayler and M. E. H. Howden, *J. Nat. Prod.*, **48**, 440 (1985).
443. A. S. Veleiro, G. Burton, and E. G. Gros, *Phytochem.*, **24**, 1799 (1985).
444. K. M. Byrne, S. K. Gonda, and B. D. Hilton, *J. Antibiotics*, **38**, 1040 (1985).
445. I. Kawai, K. Furihata, and H. Seto, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3273 (1985).
446. R. K. Ainslie, J. J. Barchi, and Jr., *J. Org. Chem.*, **50**, 2859 (1985).
447. S. Das, R. H. Baruah, and R. P. Shamra, *Phytochem.*, **23**, 2317 (1984).
448. F. Bohlmann, G. Schmieda-Hirschmann, and J. Jakupovic, *J. Nat. Prod.*, **47**, 663 (1984).
449. F. Bohlmann, R. M. King, and H. Robinson, *Phytochem.*, **50**, 284 (1984).
450. F. S. El-Feraly, *Phytochem.*, **23**, 2372 (1984).
451. H. Seto, T. Sasaki, and M. Arai, *J. Antibiotics*, **37**, 1076 (1984).
452. N. Goren, F. Bohlmann, and M. Grenz, *Phytochem.*, **23**, 2281 (1984).
453. F. Bohlmann, C. Zdero, and R. M. King, *Phytochem.*, **23**, 2007 (1984).
454. Y. Gopichand, L. S. Ciereszko, and F. J. Schmitz, *J. Nat. Prod.*, **47**, 607 (1984).
455. F. Bohlmann, R. M. King, and H. Robinson, *Phytochem.*, **23**, 1989 (1984).
456. P. Ruedi, *Helv. Chim. Acta*, **67**, 1116 (1984).
457. F. Bohlmann, V. Castro, and G. Calvo, *J. Nat. Prod.*, **47**, 663 (1984).
458. F. Bohlmann, M. A. Metwally, and J. Jakupovic, *Phytochem.*, **23**, 1975 (1984).
459. F. Bohlmann, C. Trinks, and R. M. King, *Planta medica*, **50**, 276 (1984).
460. F. Bohlmann, D. Mohammadi, and J. Jakupovic, *Planta medica*, **50**, 192 (1984).
461. J. M. Cassady, M. F. Bean, and J. L. McLaughlin, *Experientia*, **40**, 930 (1984).
462. F. Bohlmann, G. S. Hirschmann, and J. Jakupovic, *Phytochemistry*, **23**, 1989 (1984).
463. K. Harada, F. Nishida, and H. Takagi, *J. Antibiot.*, **37**, 1187 (1984).
464. M. D. Lee, A. A. Fantini, and G. O. Morton, *J. Antibiot.*, **37**, 1149 (1984).
465. C. Norbedo, G. Ferraro, and J. D. Coussio, *Phytochem.*, **23**, 2698 (1984).
466. V. Lakshmi, D. Prakash, and K. Raj, *Phytochem.*, **23**, 2629 (1984).
467. J. G. Diaz, B. M. Fraga, and P. Gonzales, *Phytochem.*, **23**, 2541 (1984).
468. A. C. Alder, P. Ruedi, and C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta*, **67**, 1523 (1984).
469. J. Fayos, F. F. Gadea, and C. Pascual, *J. Org. Chem.*, **49**, 1789 (1984).
470. F. Camps, J. Coll, and O. Dargallo, *Phytochem.*, **23**, 2577 (1984).
471. T. Matsuno, M. Ookubo, and T. Nishizawa, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **32**, 4309 (1984).
472. S. Gomi, D. Ikeda, and H. Nakamura, *J. Antibiot.*, **37**, 1491 (1984).
473. M. Todorova and I. Ognyanov, *Planta medica*, **50**, 452 (1984).
474. S. A. Matlin, M. A. Prazeres, and M. Bittner, *Phytochem.*, **23**, 2863 (1984).
475. C. Nishino, S. Manabe, and M. Kazui, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2809 (1984).
476. G. H. Habermehl and L. Busam, *Annalen*, **1746** (1984).
477. Q. P. Jiang and W. I. Sung, *Heterocycles*, **23**, 11 (1985).
478. F. J. Schmitz, S. P. Gunasecra, and M. B. Hossain, *J. Amer. Chem. Soc.*, **106**, 7251 (1984).
479. G. C. S. Reddy, R. S. Sood, and S. R. Nadkarni, *J. Antibiot.*, **37**, 1596 (1984).
480. M. A. Metwally, R. M. King, and H. Robinson, *Phytochem.*, **24**, 182 (1985).
481. P. Singh, M. C. Sharma, and K. C. Joshi, *Phytochem.*, **24**, 190 (1985).
482. M. B. Ksebati, L. S. Ciereszko, and F. J. Schmitz, *J. Nat. Prod.*, **47**, 1009 (1984).
483. J. D. Connolly, C. O. Fakunle, and D. S. Rycroft, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3773 (1984).

484. M. Nakatani, T. Iwashita, and H. Naoki, *Phytochem.*, **24**, 195 (1985).
485. M. Iwamoto, H. Okabe, and T. Yamauchi, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **33** (1985).
486. T. Kunii, K. Kagei, and Y. Kawakami, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **33**, 479 (1985).
487. R. D. Stipanovic and R. B. Miller, *Phytochem.*, **24**, 358 (1985).
488. G. R. Mallavarapu, E. Muralikrishna, and J. D. Connolly, *Phytochem.*, **24**, 305 (1985).
489. F. Abe and T. Yamauchi, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **33**, 847 (1985).
490. G. R. Pettit, G. M. Gragg, and D. Gust, *J. Org. Chem.*, **49**, 4258 (1984).
491. F. Bohlmann, M. Wallmeyer, and J. Jakupovic, *Phytochem.*, **24**, 505 (1985).
492. H. Itokawa, H. Morita, and K. Watanabe, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **33**, 1148 (1985).
493. F. Bohlmann, R. M. King, and H. Robinson, *Phytochem.*, **24**, 505 (1985).
494. B. M. Fraga, A. G. Gonzalez, and M. G. Hernandez, *Phytochem.*, **24**, 501 (1985).
495. N. Mode, M. Ito, and K. Fuji, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **33**, 1029 (1985).
496. E. Mari-Fischer, R. Buchecker, and C. H. Euguster, *Helv. Chim. Acta*, **67**, 2143 (1984).
497. K. S. Reddy, L. R. Row, and T. Matsuura, *J. C. S. Perkin I*, 419 (1985).
498. I. Kubo and T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4601 (1984).
499. N. Lindquist, M. A. Battiste, and W. M. Whitten, *Phytochem.*, **24**, 863 (1985).
500. S. Tanaka, K. Wada, and S. Marumo, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5907 (1984).
501. M. Kobayashi, B. W. Son, and I. Kitagawa, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5543 (1984).
502. F. Bohlmann, C. Zdero, and R. M. King, *Planta medica*, **76** (1985).
503. M. Haruna, G. Rice, and K.-H. Lee, *J. Nat. Prod.*, **48**, 93 (1985).
504. M. Nishizawa, Y. Nademoto, and M. Shiro, *J. C. S. Chem. Comm.*, 395 (1985).
505. R. G. Powell, D. Weisleder, and C. R. Smith, *J. Nat. Prod.*, **48**, 102 (1985).
506. M. Kobayashi, N. K. Lee, and B. W. Son, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5925 (1984).
507. A. Rahman and J. Fatima, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 6051 (1984).
508. J. W. Blunt, N. J. Bowman, and M. H. G. Munro, *Austral. J. Chem.*, **38**, 519 (1985).
509. W. Herz, P. Kulanthaivel, and V. L. Goedken, *J. Org. Chem.*, **50**, 610 (1985).
510. F. Bohlmann, W. Ang, and C. Trinks, *Phytochem.*, **24**, 1009 (1985).
511. F. Bohlmann, L. Hartono, and J. Jakupovic, *Phytochem.*, **24**, 1003 (1985).
512. F. Bohlmann, L. N. Misra, and J. Jakupovic, *Phytochem.*, **24**, 1021 (1985).
513. W. L. Bittner, M. Silva, and V. J. Paul, *Phytochem.*, **24**, 987 (1985).
514. B. S. Joshi, V. N. Kamat, and K. Go, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1273 (1985).
515. J. Itoh, T. Tsuyuki, and K. Fujita, *J. Antibiot.*, **39**, 780 (1986).
516. P. Fernandez and A. Perales, *Phytochem.*, **25**, 1405 (1986).
517. J. Jakupovic, S. Banerjee, and V. Castro, *Phytochemistry*, **25**, 1359 (1986).
518. S. Huneck, G. A. Baxter, and A. F. Cameron, *J. Chem. Soc., Perkins Trans.*, **1**, 809 (1986).
519. S. Kiyoto, Y. Kawai, and E. Kino, *J. Antibiotic*, **39**, 762 (1986).
520. J. D. Hernandez, L. U. Roman, and J. Rodriguez, *Phytochem.*, **25**, 1743 (1986).
521. Y. Hano, H. Tsubura, and T. Nomura, *Heterocycles*, **24**, 2603 (1986).
522. B. M. Giannetti, B. Steffan, and W. Steglich, *tetrahedron*, **42**, 3587 (1986).
523. J. Jakupovic, T. V. C. Thi, and F. Bohlmann, *Phytochem.*, **25**, 1663 (1986).
524. C. B. Rao, K. C. Pullaiah, and H. Cun-hang, *J. Org. Chem.*, **51**, 2736 (1986).

525. G. S. Hirschmann, C. Zdero, and F. Bohlmann, *Phytochem.*, **25**, 1755 (1986).
526. A. Rustaiyan, B. Ahmadi, and F. Bohlmann, *Phytochem.*, **25**, 1659 (1986).
527. V. Castro, J. Jakupovic, and F. Bohlmann, *Phytochem.*, **25**, 1669 (1986).
528. B. B. Jarvis and C. S. Yatawara, *J. Org. Chem.*, **51**, 2906 (1986).
529. D. Lavie, H. E. Gottlieb, and M. J. Pestehanker, *Phytochem.*, **25**, 1765 (1986).
530. F. Abe, T. Yamauchi, and T. Fujioka, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 2774 (1986).
531. A. -ur-Rahman, A. Muzaffar, and N. Daulatabadi, *Phytochem.*, **25**, 1781 (1986).
532. B. Legseir, A. Cherif, and B. Richard, *Phytochem.*, **25**, 1735 (1986).
533. J. R. Hauske, J. Dibrino, and M. Guadiana, *J. Org. Chem.*, **51**, 2808 (1986).
534. D. G. Corley, J. K. Tracy, and M. S. Tempesta, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4133 (1986).
535. H. Kigoshi, M. Ojika, and K. Yamada, *Tetrahedron*, **42**, 3789 (1986).
536. S. Hasegawa, R. D. Bennett, and Z. Herman, *Phytochem.*, **25**, 1984 (1986).
537. F. Bohlmann, L. M. Misra, and V. Castro, *Annalen*, 1367 (1985).
538. J. P. Teresa, J. R. Moran, and M. Grande, *Phytochem.*, **24**, 2071 (1985).
539. F. C. Seaman, A. J. Malcolm, and N. H. Fischer, *Phytochem.*, **24**, 2003 (1985).
540. H. Kobayashi, H. Karasawa, and T. Miyase, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, **33**, 3645 (1985).
541. F. Bohlmann, L. N. Misra, and R. M. King, *Phytochem.*, **24**, 2029 (1985).
542. P. Singh, F. Bohlmann, and R. M. King, *Phytochem.*, **24**, 2110 (1985).
543. C. A. Catalan, P. R. Legname, and B. V. Crist, *Phytochem.*, **24**, 2113 (1985).
544. L. Quijano, J. S. Calderon, and T. Rios, *Phytochem.*, **24**, 2337 (1985).
545. V. J. Paul and W. Fenical, *Phytochem.*, **24**, 2239 (1985).
546. S. Damtoft, S. R. Jensen, and B. J. Nielsen, *Phytochem.*, **24**, 2281 (1985).
547. J. D. Connolly and D. S. Rycroft, *Phytochem.*, **24**, 2349 (1985).
548. A. Raman, A. Muzaffar, and N. Daulatabadi, *Phytochem.*, **24**, 2473 (1985).
549. A. Nakagawa, Y. Tanaka, and K. Otoguro, *J. Antibiotics*, **38**, 1266 (1985).
550. R. Martin and H. Becker, *Phytochem.*, **24**, 2295 (1985).
551. T. J. Schram and J. H. Cardellina, *J. Org. Chem.*, **50**, 4155 (1985).
552. B. Nanda and A. S. Gupta, *Phytochem.*, **24**, 2735 (1985).
553. C. Vogt, A. M. Eklund, and T. Nishida, *J. Org. Chem.*, **50**, 4527 (1985).
554. T. Anke, H. Heim, and F. Knoch, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **24**, 709 (1985).
555. A. Ortega and E. Maldonado, *Phytochemistry*, **24**, 2635 (1985).
556. A. Sato, W. Fenical, and Z. Qi-tai, *Tetrahedron*, **41**, 4304 (1985).
557. L. Quijano, J. S. Calderon, and F. G. -Garibay, *Phytochemistry*, **24**, 2741 (1985).
558. A. G. Ober, L. E. Urbatsch, and N. H. Fischer, *Phytochemistry*, **24**, 2728 (1985).
559. R. N. Baruah, C. Zdero, and F. Bohlmann, *Phytochem.*, **24**, 2641 (1985).
560. G. Delgado, L. Alvarez, and A. R. Vivar, *Phytochemistry*, **24**, 2736 (1985).
561. W. Herz, K. Watanabe, and P. Kulanthaivel, *Phytochemistry*, **24**, 2645 (1985).
562. S. Kosemura, Y. Shizuri, and S. Yamamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 3112 (1985).
563. E. Clotter, M. Sahei, and I. Kirson, *J. Chem. Soc., Perkins Trans.*, **1**, 2241 (1985).
564. S. Michel, M. Koch, and J. Pusset, *Helv. Chim. Acta*, **68**, 1679 (1985).
565. L. A. Mitscher, S. R. Gollapudi, and I. K. Khanna, *Phytochem.*, **24**, 2885 (1985).
566. A. Ichihara, Y. Kawakami, and S. Sakamura, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 61 (1986).
567. A. B. Gutierrez and W. Herz, *Phytochem.*, **24**, 2967 (1985).
568. A. R. Vivar, G. Deldago, and E. Huerta, *Phytochem.*, **24**, 2977 (1985).

569. R.N. Batuah, T.V.C. Thi, and F. Bohlmann, *Planta Med.*, **378** (1985).
570. L. Alvarez, R. Mata, and G. Delgado, *Phytochem.*, **24**, 2973 (1985).
571. L.N. Misra, V.C. Thi, and F. Bohlmann, *Phytochem.*, **24**, 3053 (1985).
572. L.N. Misra, V.C. Thi, and F. Bohlmann, *Planta Med.*, **378** (1985).
573. T. Nakanishi, A. Inada, and M. Nishi, *Chem. Let.*, **69** (1986).
574. M.B. Ksebati and F.J. Schmitz, *J. Org. Chem.*, **50**, 5637 (1985).
575. A.T. Bottini, V. Dev, and C.S. Mathela, *Phytochem.*, **25**, 207 (1986).
576. F. Bohlmann, C. Zdero, and J.P. Rourke, *Liebigs Ann. Chem.*, **2342** (1985).
577. M.A. Metwally, F. Bohlmann, and A.M. Dawidar, *Phytochem.*, **25**, 255 (1986).
578. A.G. Avent, J.R. Hanson, and B.L. Yeoh, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2749 (1985).
579. F. Bohlmann and C. Zdero, *Phytochem.*, **25**, 145 (1986).
580. K. Watanabe, N. Ohno, and T.J. Mabry, *Phytochem.*, **25**, 141 (1986).
581. D.G. Corley, G.E. Rottinghaus, and M.S. Tempaesta, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 427 (1986).
582. M.C. Alvarez, M. Hasan, and F.F. Gadea, *Phytochem.*, **25**, 272 (1986).
583. G. Massiot, L.L.M. Olivier, and A. Madaci, *Phytochem.*, **25**, 145 (1986).
584. J. Pearce, J. Gershenzon, and T.J. Mabry, *Phytochem.*, **25**, 159 (1986).
585. C. Zdero, F. Bohlmann, and R.M. King, *Phytochem.*, **25**, 145 (1986).
586. C. Zdero, F. Bohlmann, and R.M. King, *Phytochem.*, **25**, 258 (1986).
587. P. Fernandez, B. Rodriguez, and F. Piozzi, *Phytochem.*, **25**, 181 (1986).
588. P. Fernandez, B. Rodriguez, and F. Piozzi, *Phytochem.*, **25**, 175 (1986).
589. M. Nishizawa, Y. Nademoto, and M. Shiro, *J. Org. Chem.*, **50**, 5487 (1985).
590. P. Foss, R.R.L. Guillard, and S.L. Jensen, *Phytochem.*, **25**, 119 (1986).
591. T. Nakanishi, A. Inada, and D. Lavie, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 100 (1985).
592. H.T.A. Cheung, T.R. Watson, and S.M. Lee, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 61 (1986).
593. T. Okabe, K. Nomoto, and N. Tanaka, *J. Antibiot.*, **39**, 1 (1986).
594. A.G. Ober, L.E. Urbatsch, and N.H. Fischer, *Phytochem.*, **25**, 467 (1986).
595. S. Oksuz and H. Ayyildiz, *Phytochem.*, **25**, 535 (1986).
596. A. Arnone, G. Nasini, and G. Assante, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 525 (1986).
597. B.F. Bowden, J.C. Coll, and G.V. Meehan, *Aust. J. Chem.*, **39**, 123 (1986).
598. P.S. Steyn, R. Vleggaar, and L.P. Anderson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 429 (1986).
599. S. Iwasaki and S. Okuda, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 1387 (1986).
600. T. Sasaki, K. Furihata, and N. Otake, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1603 (1986).
601. H. Greger, C. Zdero, and F. Bohlmann, *Phytochemistry*, **25**, 891 (1986).
602. S. Huneck, C. Zdero, and F. Bohlmann, *Phytochemistry*, **25**, 883 (1986).
603. J. Jakupovic, S. Banergee, and F. Bohlmann, *Tetrahedron*, **42**, 1305 (1986).
604. A.G. Ober, N.H. Fischer, and F. Pirodi, *Phytochem.*, **25**, 877 (1986).
605. H. Itokawa, K. Mizuno, and R. Tajima, *Phytochem.*, **25**, 905 (1986).
606. A. Bianco, G. Righi, and V. Gambaro, *Phytochem.*, **25**, 946 (1986).
607. T. Sasaki, K. Furihata, and A. Shimazu, *J. Antibiot.*, **39**, 502 (1986).
608. J. Jakupovic, T.N.C.-Thi, and N.H. Fischer, *Phytochem.*, **25**, 1223 (1986).
609. T. Kato, Y. Yamaguchi, and S. Ohnuma, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 743 (1986).
610. Y. Hano, H. Tsubura, and T. Nomura, *Heterocycles*, **24**, 1807 (1986).

611. A. Rustaiyan, M. Dabiri, and J. Jakupovic, *Phytochem.*, **25**, 1229 (1986).
612. J. Jakupovic, D.A. Gage, and Bohlmann, *Phytochemistry*, **25**, 1179 (1986).
613. F. Bohlmann, C. Zdero, and J. Jakupovic, *Phytochem.*, **25**, 1151 (1986).
614. F. Gao, M. Miski, and T.J. Mabry, *Phytochem.*, **25**, 1231 (1986).
615. J.P. Teresa, J.R. Moran, and A. Fernandez, *Phytochem.*, **25**, 1171 (1986).
616. F. Bohlmann, C. Zdero, and J. Jakupovic, *Phytochem.*, **25**, 1175 (1986).
617. F. Gao, M. Miski, and T.J. Mabry, *Phytochem.*, **25**, 1231 (1986).
618. J.P. Teresa, J.R. Roman, and M. Grande, *Phytochem.*, **25**, 1167 (1986).
619. H. Becker, B. Tauscher, and A.P. Abram, *Phytochem.*, **25**, 1250 (1986).
620. K.E.B. Parkes, G. Pattenden, and P. Molnar, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2535 (1986).
621. S.D. Srivastava, *J. Nat. Prod.*, **49**, 56 (1986).
622. M.M. Blight and J.F. Grove, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1317 (1986).
623. G.S. Hirschmann, J. Jakupovic, and V.P. Pathak, *Phytochem.*, **25**, 2167 (1986).
624. G. Appendino, P. Gariboldi, and F. Balliardo, *Phytochem.*, **25**, 2163 (1986).
625. J.A. Akinniyi, J.D. Connolly, and D.A. Mulholland, *Phytochem.*, **25**, 2187 (1986).
626. P.S. Steyn, F.R. van Heerden, and R. Vleggaar, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1633 (1986).
627. A.-M. Bui, B.C. Das, and E. Guittet, *J. Nat. Prod.*, **49**, 321 (1986).
628. H. Irie, K. Matsumoto, T. Kitagawa, T. Nakashima, and H. Fukami, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 2598 (1987).
629. T. Kitahara, M. Mori, and K. Mori, *Tetrahedron*, **43**, 2689 (1987).
630. J.A. Marshall, R.C. Andrews, and L. Lebioda, *J. Org. Chem.*, **52**, 2378 (1987).
631. A.B. Smith, III, K.J. Hale, and H.A. Vaccaro, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1026 (1987).
632. S. Tsuboi, H. Furutani, A. Takeda, K. Kawazoe, and S. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 2475 (1987).
633. S.F. Martin, M.S. Dappen, B. Dupre, and C.J. Murphy, *J. Org. Chem.*, **52**, 3706 (1987).
634. G.R. Pettit, Y. Kamano, P. Drasar, M. Inoue, and J.C. Knight, *J. Org. Chem.*, **52**, 3573 (1987).
635. B. Esquivel, J. Cardenas, and T.P. Ramamoorthy, *Phytochem.*, **25**, 2381 (1986).
636. M. Yonemitsu, N. Fukuda, and T. Kimura, *Liebigs Ann. Chem.*, **1327** (1986).
637. P.S. Steyn, F.R. van Heerden, and R. Vleggaar, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1633 (1986).
638. B.F. Bowden, J.C. Coll, and R.H. Willis, *Aust. J. Chem.*, **39**, 1717 (1986).
639. S. El Dahmy, T. Sarg, and S.A. Salem, *Planta medica*, **365** (1986).
640. H. Itokawa, H. Matsumoto, and K. Mizuno, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 4682 (1986).
641. J.F. Ayafor, B.L. Sondengam, and A.N. Bilon, *J. Nat. Prod.*, **49**, 583 (1986).
642. S.P. Tanis, B.A. Horenstein, and R.P. Scheffer, *Heterocycles*, **24**, 3423 (1986).
643. K. Yokoi, K. Naoka, and T. Nakashima, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 4554 (1986).
644. J. Kobayashi, M. Ishibashi, and H. Nakamura, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5755 (1986).
645. M. Ishibashi, R.E. Moore, and G.M.L. Patterson, *J. Org. Chem.*, **51**, 5300 (1986).
646. C. Zdero, F. Bohlmann, and R.M. King, *Phytochem.*, **25**, 2841 (1986).
647. L.N. Misra, *Phytochem.*, **25**, 2892 (1986).
648. B.M. Fraga, M.G. Hernandez, and J.G. Diaz, *Phytochem.*, **25**, 2883 (1986).
649. G. Savona, F. Piozzi, and O. Servetiz, *Phytochem.*, **25**, 2569 (1986).

650. M. Alonso-Lopez, J. Borges-del-Castillo, and J.C. Rodriguez-Ubis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2017 (1986).
651. V. Amico, M. Piattelli, and P. Neri, *Tetrahedron*, **42**, 6015 (1986).
652. X.A. Dominguez, G. Cano, and H. Sanchez, *J. Nat. Prod.*, **49**, 704 (1986).
653. L.B. de Almeida, M. De V.C. Pentaedo, and K.L. Simpson, *Helv. Chim. Acta*, **69**, 1554 (1986).
654. T. Matsuno, Y. Tani, and T. Maoka, *Phytochem.*, **25**, 2837 (1986).
655. A. Bianco, P. Passacantilli, and C. Rispoli, *J. Nat. Prod.*, **49**, 519 (1986).
656. S. Mizobuchi, J. Mochizuki, and H. Soga, *J. Antibiot.*, **39**, 1776 (1986).
657. H. Hauptmann, G. Mühlbauer, and H. Sass, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 6189 (1986).
658. A. Ulubelen, N. Goren, and J. Jakupovic, *Phytochem.*, **26**, 312 (1987).
659. T. Okuda, T. Yoshida, and X.-M. Chen, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 182 (1987).
660. F. Gao and T.J. Mabry, *Phytochem.*, **26**, 209 (1987).
661. B.B. Jarvis, S.N. Qomezoglu, and M.M. Rao, *J. Org. Chem.*, **52**, 45 (1987).
662. P. Neogi, M. Sahai, and A.B. Ray, *Phytochem.*, **26**, 243 (1987).
663. S. Siddiqui, F. Hafeez, and S. Begum, *Phytochem.*, **26**, 237 (1987).
664. O. Hofer, G. Szabo, and H. Greger, *Liebigs Ann. Chem.*, 2142 (1986).
665. J. Jakupovic, V. Castro, and F. Bohlmann, *Phytochem.*, **26**, 451 (1987).
666. H. Shibuya, Y. Hamamoto, and Y. Cai, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 924 (1987).
667. A. Hassanali, M.D. Bentley, and A.M.Z. Slavin, *Phytochem.*, **26**, 573 (1987).
668. Atta-ur-Rahman, W.S.J. Silva, and K.A. Alvi, *Phytochem.*, **26**, 543, 589 (1987).
669. R. Baker, M. Borges, and N.G. Cooke, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 414 (1987).
670. M.D'Ambrosio, D. Fabbri, and F. Pietra, *Helv. Chim. Acta*, **70**, 63 (1987).
671. F. Gao, H. Wang, and T.J. Mabry, *Phytochem.*, **26**, 779 (1987).
672. T. Miyase, A. Ueno, and N. Takizawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 1109 (1987).
673. P.A. Wender and C.R.D. Correia, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 2523 (1987).
674. T.W. Sam, C.S. Yeu, and E.K. Gan, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2541 (1987).
675. F.A. Hussain and A. Shueb, *Planta Med.*, 220 (1987).
676. J. Jakupovic, C. Zdero, and Y. Jia, *Phytochem.*, **26**, 1467 (1987).
677. J. Jakupovic, C. Zdero, and F. Bohlmann, *Liebigs Ann. Chem.*, 193 (1987).
678. F. Camps, J. Coll, and J. Rins, *Phytochem.*, **26**, 1475 (1987).
679. M.H.H. Nkunya, H. Weenen, and N.J. Koyi, *Phytochem.*, **26**, 2563 (1987).
680. T. Miyase, A. Ueno, and N. Takizawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 3713 (1987).
681. M. Martinez, V.A., and A. Sanchez, *Phytochem.*, **26**, 2577 (1987).
682. A. Rustaiyan, Z. Sharif, and A. Tajarod, *Phytochem.*, **26**, 2856 (1987).
683. N. Goren and A. Ulubelen, *Phytochem.*, **26**, 2585 (1987).
684. A. Guerriero, M.D'Ambrosio, and F. Pietra, *Helv. Chim. Acta*, **70**, 984 (1987).
685. M. Miski, D.A. Gage, and T.J. Mabry, *Phytochem.*, **26**, 2753 (1987).
686. D.G. Corley, G.E. Rottinghaus, and M.S. Tempesta, *J. Org. Chem.*, **52**, 4405 (1987).
687. O. Potterat, H. Stoeckli-Evans, and J.D. Msouthi, *Helv. Chim. Acta*, **70**, 1551 (1987).
688. K. Mori, K. Iguchi, and N. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5673 (1987).
689. S. Caccamese, A. Compagnini, and R.M. Toscano, *Tetrahedron*, **43**, 5393 (1987).
690. G. Savona, F. Piozzi, and M. Bruno, *Phytochem.*, **26**, 3285 (1987).
691. M.K. Jogia and R.J. Andersen, *Phytochem.*, **26**, 3309 (1987).
692. W. Birnacker, B. Wallnofer, and O. Hofer, *Tetrahedron*, **44**, 267 (1988).

693. P. Tuntiwachwuttikul, O. Pancharoen, and W.A. Wubb, *Aust. J. Chem.*, **40**, 2049 (1987).
694. M.C. De La Torre, B. Rodriguez, and M. Bruno, *Phytochem.*, **27**, 213 (1988).
695. C.A.N. Catalan, D.I.A. De Iglesias, and J. Kavka, *Phytochem.*, **27**, 197 (1988).
696. Y. Kawakami, Y. Nezu, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 4839 (1987).
697. I.M. Boneva, P.Y. Malakov, and G.Y. Papanov, *Phytochem.*, **27**, 295 (1988).
698. B.F. Bowden, J.C. Coli, and A.H. White, *Aust. J. Chem.*, **40**, 2085 (1987).
699. M. Nishizawa, Y. Nademoto, and M. Shiro, *Phytochem.*, **27**, 237 (1988).
700. N. Raungrungs, A. Rivepiboon, and G.L. Lange, *J. Nat. Prod.*, **50**, 891 (1987).
701. J.F. Bonvin and K.G. Fiasson, *Phytochem.*, **29**, 286 (1988).
702. S.H. Goh, C.H. Chuah, and J.C. Beloeil, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 113 (1988).
703. K. Shimada, J.S. Ro, and C. Kanno, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 4996 (1987).
704. T. Yamauchi, F. Abe, and A.S.C. Wan, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 4813 (1987).
705. G.M. Brill, J.B. McAlpine, and D. Whittern, *J. Antibiot.*, **41**, 36 (1988).
706. R. Cooper, A.C. Horan, and V. Gullo, *J. Antibiot.*, **41**, 13 (1988).
707. I. Mancini, G. Guella, and A. Boldrin, *Helv. Chim. Acta*, **70**, 2011 (1987).
708. P.T. Northcote and R.J. Andersen, *J. Nat. Prod.*, **50**, 1174 (1987).
709. B. Esquivel, J. Ochoa, and J. Cardenas, *Phytochem.*, **27**, 483 (1988).
710. C.E. Tonn, O.S. Giordano, and R. Bessale, *Phytochem.*, **27**, 489 (1988).
711. A.G. Gonzalez, F. Cataldo, and J. Fernandez, *J. Nat. Prod.*, **50**, 1158 (1987).
712. Y.L. Lin and Y.H. Kuo, *Heterocycles*, **27**, 779 (1988).
713. B.B. Jarvis, S.N. Comezoglu, and H.L. Ammon, *J. Nat. Prod.*, **50**, 815 (1987).
714. W.L. Russell, R.C. Pandey, and C.P. Schaffner, *J. Antibiot.*, **44**, 149 (1988).
715. A. Shundin, H. Anke, K.-E. Bergquist, A. Mayer, W.S. Sheldrick, M. Stadler, and O. Sterner, *Tetrahedron*, **49**, 7519 (1993).
716. L. Catdona, A. Barton, B. Carcia, and J.R. Pedro, *Phytochem.*, **33**, 1457 (1993).
717. V.U. Ahmad, A. Parvez, and N.M. Hassan, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 5337 (1993).
718. H.-O. Kalnowski, K. Ermel, and H. Schmutterer, *Liebigs Ann. Chem.*, 1033 (1993).
719. P.T. Lansbury and J.J. La Clair, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4431 (1993).
720. A.G. Myers and K.R. Condroski, *J. Amer. Chem. Soc.*, **115**, 7926 (1993).
721. J.E. Baldwin, R.M. Adlington, C.R.A. Godfrey, and V.K. Patel, *Tetrahedron*, **49**, 7837 (1993).
722. J.E. Baldwin, R.M. Adlington, and M.B. Mitchell, *J. Chem. Soc. Commun.*, 1332 (1993).
723. A. McKillop, L. McLaren, R.J. Watson, R.J.K. Taylor, and N. Lewis, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 5519 (1993).
724. DERWENT WDI DataBase, (1998).

Дрюк В.Г., Карцев В.Г., Войцеховская М.А.
ОКСИРАНЫ – СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ.
МЕХАНИЗМ, АССОЦИАТИВНЫЕ И СТЕРИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ
ПЕРОКСИДНОГО ЭПОКСИДИРОВАНИЯ АЛКЕНОВ
научное издание

ЗАО АК “Богородский печатник”
Лицензия ЛР № 071383 от 30 января 1997 г.
142432, Россия, Московская обл., п. Черноголовка, ИПТМ РАН.
Тел. (09652) 4-41-21

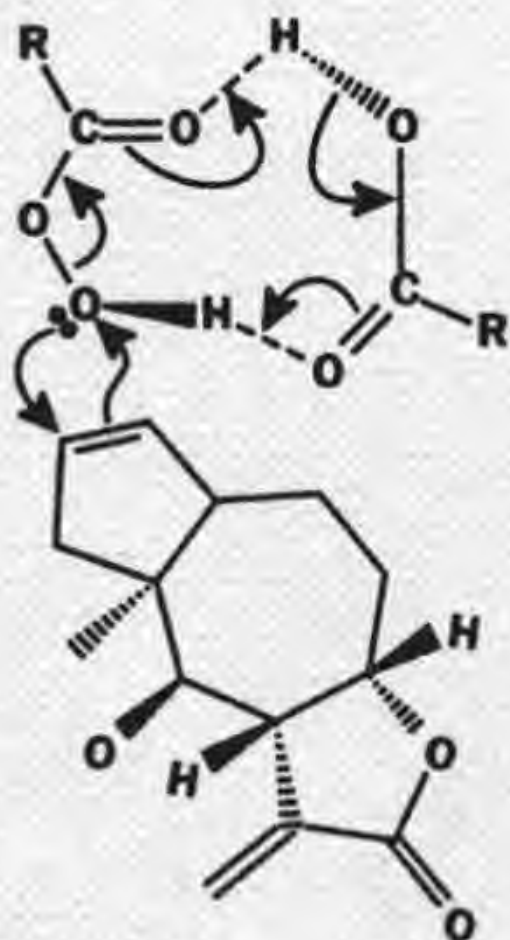
ТОО “Немчиновская типография”
Московская область, пос. Немчиновка-1.
Ул. Агрохимиков, 6

Сдано в набор 15.11.1998 г. Подписано в печать 22.02.1999 г. Формат 60×84 1/16. Печать офсетная.
Гарнитура Таймс. Усл. п. л. 33. Бумага офсетная №1. Тираж 999 экз.

З. № 158

OXIRANES – SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY. MECHANISM, ASSOCIATIVE AND STERIC EFFECTS OF ALKENE PEROXIDE EPOXIDATION

Dryuk V.G., Kartsev V.G., Voitsekhovskaya M.A.
Moscow 1999



The book provides a critical comparative analysis of the existing data relating to the mechanism, stereochemical and stereoelectron patterns of olefin epoxidation with peroxide reagents and oxometalcomplexes. Certain common algorithms and intermediates in deep alkene oxidation by various oxidants have been revealed. Using spin-orbital analysis the optimal pathways and likely products of decomposition of polyperoxide alkene chains were determined.

A new concept is proposed whereby the oxidation mechanism of alkenes and other electron-enriched substrates involves poly-oxygen nonradical oxidation by triplet oxygen.

A separate chapter gives a brief analysis of biological activity of oxiranes of synthetic and natural origin. Supplements 1 and 2 present a database for 1972 epoxide-bearing natural compounds, pharmaceuticals and pesticides.

The book will be of interest to students and specialists in hydrocarbon liquid oxidation, chemistry of natural compounds and biologically active substances.

4 Tables; 15 figures; 1264 references.
